

#2

PCT/JP 03/08129

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

26.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 2 年   6 月 2 8 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 2 - 1 9 0 9 5 9  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 2 - 1 9 0 9 5 9 ]

出   願   人            山之内製薬株式会社  
Applicant(s):

REC'D 15 AUG 2003

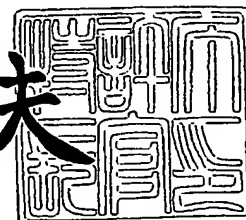
WIPO            PCT

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年   7 月 3 1 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



Best Available Copy

出証番号    出証特 2 0 0 3 - 3 0 6 0 9 3 5

【書類名】 特許願  
【整理番号】 0000003152  
【提出日】 平成14年 6月28日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/505  
C07D239/48

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 永嶋 信也

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 長田 宏

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 岩田 正洋

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 横田 正樹

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 森友 博幸

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 中居 英一

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 黒光 貞夫

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

【氏名】 大賀 圭子

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

【氏名】 竹内 誠

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

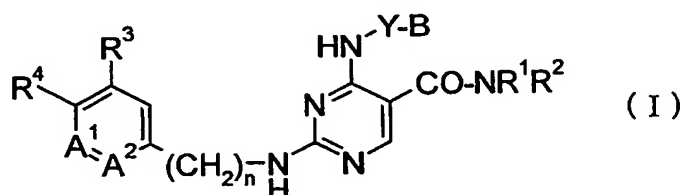
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I) で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩。

【化 1】



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A¹: CR⁵又はN、

A²: CR⁶又はN、

R³: -R⁰、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、-OR⁰、-S-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-ヘテロ環、-低級アルキレン-ヘテロ環、-O-低級アルキレン-ヘテロ環、-S-低級アルキレン-ヘテロ環、-SO-低級アルキレン-ヘテロ環、-SO₂-低級アルキレン-ヘテロ環、-N(R⁰)-低級アルキレン-ヘテロ環又は-低級アルキレン-CO-ヘテロ環、

R⁰: 同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル、

n: 0 又は 2、

R⁴: (i) n=2 のとき、-R⁰、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OR⁰、-N(R⁰)-CHO、-N(R⁰)-CO-低級アルキル又は-N(R⁰)-SO₂-低級アルキル、

(ii) n=0 のとき、-H、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OH、-NH-CHO、-CON(R⁰)₂、-ハロゲンで置換された低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-NH₂、-低級アルキレン-NHCONH₂、-低級アルキレン-CO₂H、-低級アルキレン-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-CN又は-CH(低級アルキレン-OH)₂、或いは式-Xa-R⁴aで示される基、

Xa: 単結合、-O-、-CO-、-S-、-SO₂-、-N(R⁰)-、-N(R⁰)CO-、-N(R⁰)SO₂-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R⁰)-、-低級アルキレン-N(R⁰)CO-又は-低級

アルキレン- $N(R^0)SO_2$ -、

$R^{4a}$ : 低級アルキル、フェニル、ヘテロ環、シクロアルキル、低級アルキレン-フェニル、低級アルキレン-ヘテロ環又は低級アルキレン-OH、

ここに、 $R^3$ 及び $R^{4a}$ におけるヘテロ環は、1～5個の、低級アルキル、ハロゲン、 $-OR^0$ 、 $-S$ -低級アルキル、 $-S(O)$ -低級アルキル、 $-SO_2$ -低級アルキル、低級アルキレン- $OR^0$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-CON(R^0)_2$ 、CN、CHO、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)-SO_2$ -低級アルキル、 $-N(R^0)-CO-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)-CO_2$ -低級アルキル、 $-N(R^0)-CO_2$ -シクロアルキル、 $-NH-C(=NH)-NH$ -低級アルキル、 $-NH-C(=N-CN)-NH$ -低級アルキル、ヘテロ環又はオキソで置換されていてもよく、フェニルは、1～5個の、低級アルキル、OH又はO-低級アルキルで置換されていてもよい、

或いは、 $R^3$ 及び $R^4$ が一体となって、 $^*-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $^*-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $^*-N(R^7)-(CH_2)_3-$ 、 $^*-(CH_2)_3-N(R^7)-$ 、 $^*-CH_2-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $^*-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-C(O)-$ 、 $^*-N(R^7)-CH=CH-$ 、 $^*-CH=CH-N(R^7)-$ 、 $^*-N=CH-CH=CH-$ 、 $^*-CH=N-CH=CH-$ 、 $^*-CH=CH-N=CH-$ 、 $^*-CH=CH-CH=N-$ 、 $^*-N=CH-CH=N-$ 、 $^*-CH=N-N=CH-$ 、 $^*-N(R^7)-N=CH-$ 、 $^*-CH=N-N(R^7)-$ 、 $^*-O-CH_2-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_2-O-$ 又は $^*-O-(CH_2)_3-O-$ 、ここに、 $^*$ は $R^3$ で示す位置への結合を示す、

$R^7$ : -H、-低級アルキル、 $-CO$ -低級アルキル

$R^5$ : -H、-低級アルキル、 $-O$ -低級アルキル、-ハロゲン、

$R^6$ : -H、-ハロゲン、

B: H、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲンで置換された低級アルキル、CN、S-低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、又は置換基を有していてもよいヘテロ環、

Y: 単結合; あるいは、ハロゲン、OH、O-低級アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -低級アルキル又は $-N$ (低級アルキル) $_2$ で置換されていてもよい低級アルキレン基、

$R^1$ 及び $R^2$ : 同一又は互いに異なって、H、置換基を有していてもよい低級アルキル又はO-低級アルキル。

但し、 $R^1$ 及び $R^2$ がH、且つYが単結合のとき、以下の化合物を除く:

(1) Bが3-メチルフェニル、nが0、 $A^1$ 及び $A^2$ がCH、 $R^3$ がH且つ $R^4$ が $-CH_2NH_2$ である

化合物；(2) Bが3-メチルフェニル、nが2、 $A^1$ 及び $A^2$ がCH、 $R^3$ がH且つ $R^4$ が-OHである化合物；及び、(3) nが0、 $A^1$ 及び $A^2$ がCH、 $R^3$ がH、 $R^4$ が-NH<sub>2</sub>又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、且つBが、3位がメチル、ブロム、クロロ又はCF<sub>3</sub>で置換されたフェニルである化合物。)

【請求項2】 請求項1記載の誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体とからなるSTAT6の活性化阻害剤。

【請求項3】 Th2細胞の分化抑制剤である請求項2記載の剤。

【請求項4】 呼吸器疾患の予防又は治療剤である請求項2記載の剤。

【請求項5】 喘息の予防又は治療剤である請求項4記載の剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、特にSTAT6の関与する呼吸器疾患の治療剤として有用なジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体に関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

喘息は気道の慢性炎症、過剰反応を伴う可逆的な気道閉塞を特徴とする疾患であり、CD4<sup>+</sup>T細胞、特にTh2細胞が重要な働きをしていることが知られている。Th2細胞はThp細胞からIL-4によって分化誘導され、また、Th2細胞から産生されるIL-4やIL-13は、IgE抗体産生、好酸球の活性化・浸潤及び粘液分泌上昇を誘導し、気道収縮及び気道の慢性炎症を引き起こすことが知られている。更に、IL-13は、喘息や慢性閉塞性肺疾患(COPD)等の呼吸器疾患で認められる気道上皮肥厚、気道上皮下線維化(J. Clin. Invest. 103, 6, 779-788, 1999)及び肺胞破壊(J. Clin. Invest. 106, 1081-1093, 2000)等の症状にも関与していることが報告されている。

IL-4及びIL-13の細胞内のシグナル伝達にはSTAT6が介在している。STAT6の欠損によりThp細胞からTh2細胞への分化が起こらないこと(Immunity 4, 313-319, 1996)、並びに、STAT6欠損マウスによる喘息モデルにおいて、IgE産生、気道反

応性亢進、気道及び肺への好酸球浸潤が抑制されること(J. Exp. Med. 187, 9, 1537-1542, 1998)が報告されており、STAT6の喘息等炎症性呼吸器疾患への関与が示唆されている。

また、アレルギー性鼻炎患者への抗原投与により鼻粘膜のSTAT6及びIL-4 mRNAが上昇すること(Clin. Exp. Allergy 30, 86-93, 1709-1716, 2000)、更に、IL-4をマウスに過剰発現させることにより皮膚への炎症細胞浸潤等皮膚炎様症状が誘発されること(J. Invest. Dermatol. 117, 4, 977-983 (2001))が報告されており、STAT6のアレルギー性鼻炎や皮膚炎への関与が示唆されている。

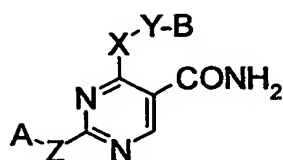
STAT6は、IL-4受容体及びIL-13受容体の構成因子であるIL-4受容体 $\alpha$ 鎖(IL-4R $\alpha$ )のGYKXFモチーフに結合しており(Science 165, 1265-1267, 1994)、それら受容体には、JAKファミリーキナーゼも結合している。IL-4又はIL-13が受容体に結合すると、STAT6はJAKファミリーキナーゼによりチロシンリン酸化され、2量体化して核内へ移行し、転写因子として機能を発揮する(Science 165, 1265-1267, 1994)。従って、これらの過程のいずれか、例えばSTAT6のチロシンリン酸化を阻害できれば、STAT6の転写因子としての機能を抑制することが可能となり、前述のIL-4やIL-13の関与する種々の疾患の治療に有効であることが期待される。

。

### 【0003】

W099/31073号公報及びW000/75113号公報に、Sykチロシンキナーゼ阻害に基づく炎症性・アレルギー性疾患や免疫性疾患等の治療に有用なジアミノピリミジン-5-カルボキサミド誘導体が報告されている。即ち、W099/31073号公報には

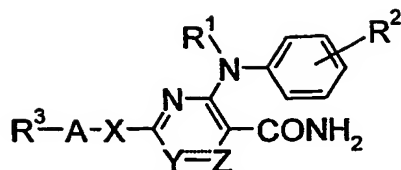
### 【化2】



(ZはNR<sup>2</sup>等、XはNR<sup>1</sup>等をそれぞれ示す。)

が、W000/75113号公報には

## 【化3】



(XはNR<sup>4</sup>等、Y及びZの間の点線は結合の存在(Y=Z)又は非存在(Y-Z)を意味し、Y=Z部はN=C(R<sup>6</sup>)等(但しR<sup>6</sup>はHではない)をそれぞれ示す。)

が報告されている。しかしながら、いずれも当該化合物のSTAT6への作用はおろか、IL-4やIL-13への作用は開示されていない。

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

前出のSykチロシンキナーゼは、B細胞、T細胞、肥満細胞等を抗原刺激した際のシグナル伝達に関与していることから、その阻害剤は炎症性疾患の治療剤としての効果が期待できるものの、免疫抑制等の作用も考慮しなければならない。本発明者等は、W099/31073号に一部開示のジアミノピリミジン-5-カルボキサミド誘導体がSTAT6活性化阻害活性を有することを見出した。当該阻害活性を有することは、免疫抑制機能への作用が少ない、喘息やCOPD等の呼吸器疾患の治療剤として期待できるだけでなく、その他の炎症性・アレルギー性疾患の治療剤としても有用である。そこで、副作用の少ない、呼吸器疾患等の治療に有用な新規化合物を提供すること、さらにはこれらを含む医薬を提供することを目的として研究を行った。

## 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

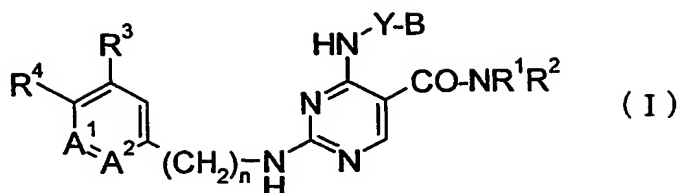
本発明者等は、STAT6の活性化阻害活性を有する化合物につき鋭意検討した。その結果、2位に特定の結合手でリンクされた芳香環基、4位に置換アミノ基を有する新規なジアミノピリミジン-5-カルボキサミド誘導体を見出し、該化合物が強力かつ選択的なSTAT6阻害作用を有することを知見し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、下記一般式(I)で示される新規なジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩、並びにこれらを有効成分として含む医薬に関する。



【0006】

【化4】



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A<sup>1</sup>: CR<sup>5</sup>又はN、

A<sup>2</sup>: CR<sup>6</sup>又はN、

R<sup>3</sup>: -R<sup>0</sup>、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、-OR<sup>0</sup>、-S-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-CO<sub>2</sub>-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-ヘテロ環、-低級アルキレン-ヘテロ環、-O-低級アルキレン-ヘテロ環、-S-低級アルキレン-ヘテロ環、-SO-低級アルキレン-ヘテロ環、-SO<sub>2</sub>-低級アルキレン-ヘテロ環、-N(R<sup>0</sup>)-低級アルキレン-ヘテロ環又は-低級アルキレン-CO-ヘテロ環、

R<sup>0</sup>: H又は低級アルキル、

n: 0又は2、

R<sup>4</sup>: (i) n=2のとき、-R<sup>0</sup>、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OR<sup>0</sup>、-N(R<sup>0</sup>)-CHO、-N(R<sup>0</sup>)-CO-低級アルキル又は-N(R<sup>0</sup>)-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、

(ii) n=0のとき、-H、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OH、-NH-CHO、-CON(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>、-ハロゲンで置換された低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-NH<sub>2</sub>、-低級アルキレン-NHCONH<sub>2</sub>、-低級アルキレン-CO<sub>2</sub>H、-低級アルキレン-CO<sub>2</sub>-低級アルキル、-低級アルキレン-CN又は-CH(低級アルキレン-OH)<sub>2</sub>、或いは式-Xa-R<sup>4a</sup>で示される基、

Xa: 単結合、-O-、-CO-、-S-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>0</sup>)-、-N(R<sup>0</sup>)CO-、-N(R<sup>0</sup>)SO<sub>2</sub>-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R<sup>0</sup>)-、-低級アルキレン-N(R<sup>0</sup>)CO-又は-低級アルキレン-N(R<sup>0</sup>)SO<sub>2</sub>-、

R<sup>4a</sup>: 低級アルキル、フェニル、ヘテロ環、シクロアルキル、低級アルキレン-フェニル、低級アルキレン-ヘテロ環又は低級アルキレン-OH、

ここに、R<sup>3</sup>及びR<sup>4a</sup>におけるヘテロ環は、1～5個の、低級アルキル、ハロゲン

、 $-OR^0$ 、 $-S$ -低級アルキル、 $-S(O)$ -低級アルキル、 $-SO_2$ -低級アルキル、低級アルキレン- $OR^0$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-CON(R^0)_2$ 、 $CN$ 、 $CHO$ 、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)-SO_2$ -低級アルキル、 $-N(R^0)-CO-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)-CO_2$ -低級アルキル、 $-N(R^0)-CO_2$ -シクロアルキル、 $-NH-C(=NH)-NH$ -低級アルキル、 $-NH-C(=N-CN)-NH$ -低級アルキル、ヘテロ環又はオキソで置換されていてもよく、フェニルは、1～5個の、低級アルキル、 $OH$ 又は $O$ -低級アルキルで置換されていてもよい、

或いは、 $R^3$ 及び $R^4$ が一体となって、 $*-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $*-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $*-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $*-N(R^7)-(CH_2)_3-$ 、 $*-(CH_2)_3-N(R^7)-$ 、 $*-CH_2-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $*-(CH_2)_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $*-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $*-(CH_2)_2-N(R^7)-C(O)-$ 、 $*-N(R^7)-CH=CH-$ 、 $*-CH=CH-N(R^7)-$ 、 $*-N=CH-CH=CH-$ 、 $*-CH=N-CH=CH-$ 、 $*-CH=CH-N=CH-$ 、 $*-CH=CH-CH=N-$ 、 $*-N=CH-CH=N-$ 、 $*-CH=N-N=CH-$ 、 $*-N(R^7)-N=CH-$ 、 $*-CH=N-N(R^7)-$ 、 $*-O-CH_2-O-$ 、 $*-O-(CH_2)_2-O-$ 又は $*-O-(CH_2)_3-O-$ 、ここに、 $*$ は $R^3$ で示す位置への結合を示す、

$R^7$ :  $-H$ 、低級アルキル、 $-CO$ -低級アルキル

$R^5$ :  $-H$ 、低級アルキル、 $-O$ -低級アルキル、ハロゲン、

$R^6$ :  $-H$ 、ハロゲン、

$B$ :  $H$ 、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $CN$ 、 $S$ -低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、又は置換基を有していてもよいヘテロ環、

$Y$ : 単結合；あるいは、ハロゲン、 $OH$ 又は $O$ -低級アルキルで置換されていてもよい低級アルキレン基、

$R^1$ 及び $R^2$ : 同一又は互いに異なって、 $H$ 、置換基を有していてもよい低級アルキル又は $O$ -低級アルキル。

但し、 $R^1$ 及び $R^2$ が $H$ 、且つ $Y$ が単結合のとき、以下の化合物を除く：

(1)  $B$ が3-メチルフェニル、 $n$ が0、 $A^1$ 及び $A^2$ が $CH$ 、 $R^3$ が $H$ 且つ $R^4$ が $-CH_2NH_2$ である化合物；(2)  $B$ が3-メチルフェニル、 $n$ が2、 $A^1$ 及び $A^2$ が $CH$ 、 $R^3$ が $H$ 且つ $R^4$ が $-OH$ である化合物；及び、(3)  $n$ が0、 $A^1$ 及び $A^2$ が $CH$ 、 $R^3$ が $H$ 、 $R^4$ が $-NH_2$ 又は $-(CH_2)_2NH_2$ 、且つ $B$ が、3位がメチル、ブロム、クロロ又は $CF_3$ で置換されたフェニルである化合物。以下同様。)

また、本発明によれば、ジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医薬、殊にSTAT6阻害剤が提供される。

#### 【0007】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」及び「アルキレン」なる語は、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」は、例えばC<sub>1-6</sub>のアルキル、好ましくはC<sub>1-4</sub>のアルキルであり、より好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル等のC<sub>1-3</sub>アルキルである。「低級アルキレン基」は、例えばC<sub>1-6</sub>のアルキレンであり、好ましくはC<sub>1-4</sub>のアルキレン、より好ましくはC<sub>1-2</sub>のアルキレンである。「低級アルケニル」は、例えばC<sub>2-6</sub>のアルキルの任意の位置に1個以上の2重結合を有することを意味し、「低級アルキニル」は、例えばC<sub>2-6</sub>のアルキル鎖の任意の位置に1個以上の三重結合を有することを意味する。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br及びIを示し、好ましくは、F、Cl及びBrである。

「ハロゲンで置換された低級アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された低級アルキルであり、好ましくは、1～5個のFを有するC<sub>1-2</sub>のアルキルであり、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチルが挙げられる。「ハロゲンで置換された低級アルキレン」とは、1個以上のハロゲンで置換された低級アルキレンであり、好ましくは、1～6個のFを有するC<sub>1-3</sub>のアルキレンである。

#### 【0008】

「アリール基」として、好ましくは炭素数6～14個の単環乃至3環式アリール基である。更に好ましくは、フェニル及びナフチル基である。また、フェニル基に5～8員のシクロアルキル環が縮環し、例えばインダニル、テトラヒドロナフチル基等を形成していても良い。「シクロアルキル基」は、炭素数3～12個のシクロアルキル基であり、架橋環やスピロ環を形成していてもよい。好ましくは炭素数3～10個のシクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル及びノルボ

ルニルである。

「ヘテロ環基」としては、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1～4個含有する4～8員の単環ヘテロ環基、及び、該ヘテロ環同士、又は該ヘテロ環がシクロアルキル環若しくはベンゼン環と縮環した二又は三環式ヘテロ環基を示す。環原子であるS又はNが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよく、また、架橋環やスピロ環を形成してもよい。好ましくは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、ピロリジニル等のヘテロアリアル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピロリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイミダゾリル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリミジニル、クロマニル、ジオキソラニル、ホモモルホリニル等の飽和又は一部不飽和ヘテロ環、2,5-ジアザビシクロ[2,2,1]ヘプチル等の架橋環が挙げられる。

#### 【0009】

「置換基を有していてもよい」とは、「置換されていない」、あるいは「同一又は異なる1～5個の置換基で置換された」ことを意味する。

「置換基を有していてもよいシクロアルキル」における置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であり、例えば以下のG群から選択される基である。

G群：-低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-アリアル、-ヘテロ環及びオキソ。

「置換基を有していてもよいアリアル」及び「置換基を有していてもよいヘテロ環」における置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であり、例えば以下のP群から選択される基である。

P群: -Q群の基で置換されていてもよい低級アルキル、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、-OH、-CN、-O-(Q群の基で置換されていてもよい低級アルキル)、-O-ハロゲンで置換された低級アルキル、-S-低級アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH-(Q群の基で置換されていてもよい低級アルキル)、-N(Q群の基で置換されていてもよい低級アルキル)<sub>2</sub>、-CO-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-ヘテロ環及び-低級アルキレン-フェニル。ここにヘテロ環及びフェニルは、-低級アルキル、-ハロゲン又は-OHで置換されていてもよい。

「置換基を有していてもよい低級アルキル」における置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であり、例えば以下のQ群から選択される基である。

Q群: -OH、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、-アリール及び-ヘテロ環。ここにアリールは、-低級アルキル、-ハロゲン又は-OHで置換されていてもよく、ヘテロ環は、-低級アルキル、-OH又はオキソで置換されていてもよい。

#### 【0010】

本発明における好ましい化合物の態様を以下に示す:

A<sup>1</sup>として、好ましくは、CH、C-ハロゲン、C-(O-低級アルキル)又はNであり、A<sup>2</sup>として、好ましくは、CH、C-ハロゲン又はNである。より好ましくは、A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>の少なくとも一方はNではなく、更に好ましくは、A<sup>1</sup>がCH又はC-ハロゲン、且つ、A<sup>2</sup>がCH、より更に好ましくは、A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>が共にCHである。

R<sup>3</sup>として、好ましくは、-R<sup>0</sup>、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、-OR<sup>0</sup>、-ヘテロ環又は-低級アルキレン-ヘテロ環、より好ましくは、-H、-ハロゲン、-OH、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル又は-低級アルキレン-含窒素飽和ヘテロ環であり、更に好ましくは、-H、-Cl、-F又は-Brである。ここに含窒素飽和ヘテロ環は、無置換又は1~5個の低級アルキル、OH、O-低級アルキル又はオキソで置換されていてもよい。

#### 【0011】

R<sup>4</sup>として、(i) n=2 のとき、好ましくは、H、OH、-NH-CHO、-NH-CO-低級アルキル又は-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、より好ましくはOHである。

(ii)  $n=0$  のとき、好ましくは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH-CHO$ 、 $-CON(R^0)_2$ 、 $-ハロゲン$ で置換された低級アルキレン- $-OH$ 、 $-低級アルキレン-NH_2$ 、 $-低級アルキレン-NHCONH_2$ 、 $-低級アルキレン-CO_2H$ 、 $-低級アルキレン-CO_2-低級アルキル$ 、 $-低級アルキレン-CN$ 又は $-CH(低級アルキレン-OH)_2$ 、或いは式 $-X^a-R^{4a}$ で示される基であり；

より好ましくは、 $-CON(R^0)_2$ 、 $-ハロゲン$ で置換された低級アルキレン- $-OH$ 、 $-低級アルキレン-CN$ 又は $-CH(低級アルキレン-OH)_2$ 、或いは式 $-X^a-R^{4a}$ で示される基、ここに $X^a$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^0)-$ 、 $-N(R^0)CO-$ 、 $-低級アルキレン-O-$ 、 $-低級アルキレン-N(R^0)-$ 又は $-低級アルキレン-N(R^0)CO-$ であり；

更に好ましくは、 $-CH(低級アルキレン-OH)_2$ 又は式 $-X^a-R^{4a}$ で示される基、ここに $X^a$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R^0)-$ 、 $-N(R^0)CO-$ 又は $-低級アルキレン-N(R^0)CO-$ であり；

より更に好ましくは、 $-OH$ 、 $-O-$ ピペリジル、 $-CO-$ モルホリニル、 $-CO-$ ピペリジル、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $-OH$ 、 $-CH_2N(Me)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $-N(Me)-$ ピペリジル、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $-N(Me)-$ テトラヒドロピラニル、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $-N(Me)-C_{5-6}$ シクロアルキル、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキレン-ピペリジル、 $-C_{1-4}$ アルキレン-ピペラジニル、 $-C_{1-4}$ アルキレン-モルホリニル、 $-C_{1-4}$ アルキレン-チオモルホリニル、 $-ピペリジル$ 、 $-モルホリニル$ 、 $-チオモルホリニル$ 、 $-ホモモルホリニル$ 、 $2,5-$ ジアザビシクロ $[2,2,1]-$ ヘプチル、 $-ピペラジニル$ 又は $-ホモピペラジニル$ である。ここに、 $C_{1-4}$ アルキレンとしては、エチレン又はジメチルエチレンが特に好ましい。また、上記ピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニルを含むヘテロ環は、低級アルキル、 $OH$ 、 $O-$ 低級アルキル又はオキソで置換されていてもよい。

別の好ましい $R^3$ 及び $R^4$ の態様としては、 $R^3$ 及び $R^4$ が一体となって、 $*-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $*-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $*-N(R^7)-(CH_2)_3-$ 、 $*-(CH_2)_3-N(R^7)-$ 、 $*-CH_2-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 又は $*-(CH_2)_2-N(R^7)-CH_2-$ である。ここに $R^7$ としては、好ましくは、 $H$ 、メチル又はアセチルである。

#### 【0012】

Bとして、好ましくは、 $H$ 、 $ハロゲン$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、又は置換基

を有していてもよいヘテロ環であり、より好ましくは、フェニル、C<sub>3</sub>-8シクロアルキル、インドリル、インダゾリル、フリル、チエニル、アダマンチル、ノルボルニル又はテトラヒドロフラニルであり、当該フェニル、インドリル、インダゾリル、フリル及びチエニルは前記P群から選択される置換基を有していてもよく、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルは前記G群から選択される置換基を有していてもよい。

Yとして、好ましくは、単結合、あるいは、OH又はO-C<sub>1</sub>-2アルキルで置換されていてもよい低級アルキレン基であり、より好ましくは、単結合又はC<sub>1</sub>-6アルキレン基である。更に好ましくは、単結合、メチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン又はエチレンである。あるいは、BがHの場合、Y-Bとして好ましくは、2-プロピル、2-メチルプロピル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル又は3-メチルブチルである。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>として、好ましくは、R<sup>1</sup>がH、且つR<sup>2</sup>がH又は前記Q群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキルであり、より好ましくはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共にHである。

#### 【0013】

本発明化合物は置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。

また、本発明化合物は不斉炭素原子を有する場合があります、これに基づく (R) 体、(S) 体の光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

更に、本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発明のNH<sub>2</sub>、OH、CO<sub>2</sub>H等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年) 第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

#### 【0014】

本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には、

塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

さらに、本発明は、本発明化合物 (I) 及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

#### 【0015】

##### (製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護、又は当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン (T. W. Greene) 及びウッツ (P. G. M. Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年、John Wiley & Sons)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、本発明化合物のプロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた本発明化合物を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

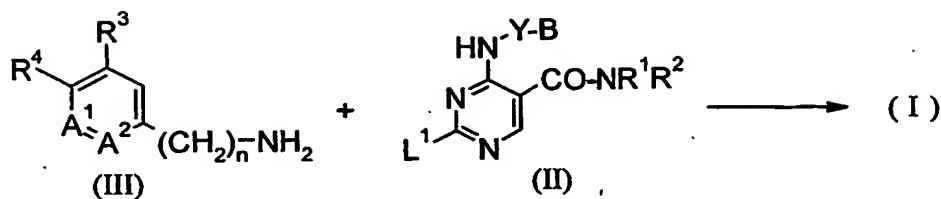
以下本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

#### 【0016】

##### 製法A 置換反応 (1)



【化5】



(式中、 $L^1$ は脱離基を示す。以下同様。)

本製法はピリジン化合物 (II) とアミン化合物 (III) とを反応させ、本発明化合物 (I) を得る方法である。ここで、 $L^1$ の脱離基としては、例えばハロゲン原子、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ、メチルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

反応は無溶媒中若しくはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチルピロリドン (NMP)、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中、化合物 (II) と (III) を等モル乃至一方を過剰量用い、室温乃至加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物に応じて適宜設定できる。化合物によっては、有機塩基 (好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン又は4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン) 又は金属塩基 (好ましくは、炭酸カリウム又は水酸化ナトリウム) の存在下に行うのが有利な場合がある。また、化合物によっては、酸性条件下 (4M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液等の存在下) や、フッ化物イオン (フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフロリド等) の存在下に行うのが有利な場合がある。

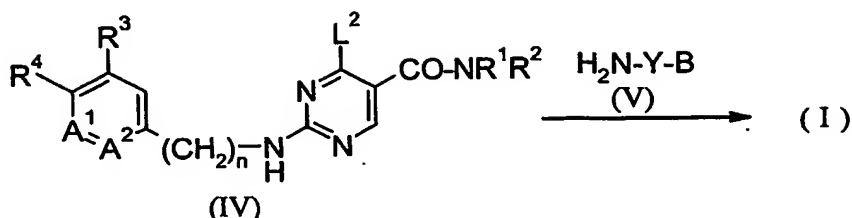
尚、本発明化合物 (I) が1級または2級のアミノ基を有する場合には、原料である化合物 (II) や化合物 (III) のアミノ基を予め保護基で保護しておき、当該置換反応を実施後、保護基を除去することにより製造できる。保護基としては前述の「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の保護基を適宜選

択することができる。

【0017】

製法B 置換反応(2)

【化6】

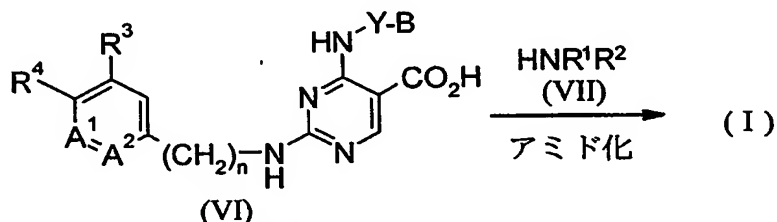


(式中、 $L^2$ は脱離基を示す。以下同様。)

本製法はピリミジン化合物(IV)とアミン化合物(V)を反応させ、本発明化合物(I)を得る方法であり、上記製法Aに記載の方法と同様にして製造できる。ここで、脱離基 $L^2$ は、前記脱離基 $L^1$ と同様の基が使用できる。

製法C アミド化反応

【化7】



本製法はカルボン酸誘導体(VI)のカルボキシル基をアミド化し、本発明化合物(I)を得る方法である。

本反応においてカルボン酸誘導体(VI)は、遊離カルボン酸又はその反応性誘導体を用いることができ、当該反応性誘導体としては酸ハロゲン化物(酸クロリド、酸ブロミド等)、酸無水物(クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸フェニル、p-トルエンスルホン酸、イソ吉草酸等との反応で得られる混合酸無水物、或いは対称酸無水物)、活性エステル(ニトロ基あるいはフッ素原子などの電子吸引基で置換していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)等を用いて調製できるエステル)、低級アルキルエステル、酸アジド等が挙げられる。これらの反応性誘導体は常法により製造することができる。

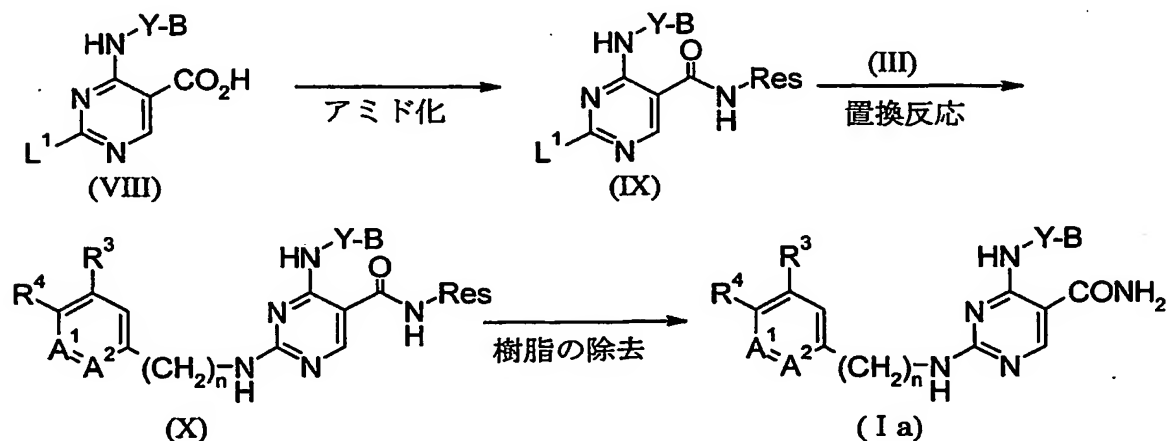
遊離カルボン酸を用いる場合には、縮合剤 (N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(WSC)、1,1'-カルボニルビスイミダゾール(CDI)、N,N'-ジスクシンイミジルカルボナート、Bop試薬(Aldrich、米国)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、オキシ塩化リン、三塩化リン、トリフェニルホスフィン/N-ブロモスクシンイミド等)、場合によっては、更に添加剤(例えば、HONSu、HOBt等)を用いるのが好ましい。

反応はカルボン酸誘導体(VI)とアミン(VII)とを等モルあるいは一方を過剰量用いて、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、DMF、DMA、NMP、酢酸エチル又はアセトニトリル等の不活性溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、-20℃～60℃で行う。反応性誘導体の種類によっては、塩基(好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等)の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒を兼ねることもできる。

# 【0018】

## 製法D 固相合成

### 【化8】



(式中、Resは固相合成用樹脂を示す。以下同様。)

本製法は固相合成法により製造する方法であり、以下の3工程よりなる。

### (1) 樹脂への固定 (アミド化)

カルボン酸化合物 (VIII) とアミノ末端を有する固相合成用樹脂 (例えば、アミノ (メチル) 樹脂、Rinkアミド樹脂等) とを上記製法Cと同様にして縮合する。

### (2) 置換反応

アミン化合物 (III) を用い、製法Aと同様にして置換反応を行い製造する。

### (3) 樹脂の除去

化合物 (X) より樹脂を脱離させることにより本発明化合物 (Ia) を製造する。反応は、無溶媒若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、DMF、DMA、NMP、ピリジン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、酢酸エチル、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸又はトリフルオロ酢酸等の有機酸で処理することにより行う。ジフルオロエタノール、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン又は (チオ) アニソール等の添加剤の存在下に行うのが有利な場合がある。

## 【0019】

### 製法E その他の製法

種々の官能基、例えばアミド基、ウレイド基、アルキルアミノ基等を有する本発明化合物は、対応するアミノ基等を有する本発明化合物等を原料とし、当業者に自明の方法又は公知の製造法、或いはその変法を適用することによっても製造することができる。例えば以下の反応が適用できる。

#### E-1: アミド化

種々のカルボン酸化合物やその反応性誘導体を、アミノ基を有する本発明化合物と反応させることにより、種々のアミド化合物を製造することができる。反応は前記製法Cの方法が適用できる。また、カルボン酸化合物の代わりに、種々のスルホン酸誘導体 (スルホン酸ハライドやスルホン酸無水物等の反応性誘導体が好ましい) を使用することで、種々のスルホンアミド誘導体を製造することができる。

#### E-2: ウレア化

シアン酸ナトリウム、シアン酸カリウム等のシアン酸誘導体、イソシアナート

誘導体、尿素、シアノゲンブロミド等のウレア化剤を、無溶媒中若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、水、DMF、DMA、NMP、ピリジン、DMSO、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中、アミノ基を有する本発明化合物と反応させることにより製造することができる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。酢酸、塩酸等の酸や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。反応は冷却下から加熱還流下行うことができ、反応温度は化合物により適宜設定できる。

#### E-3: アルキル化 (1)

アミノ基を有する化合物を、種々のアルキル化剤（例えば、アルキルハライドやアルキルスルホン酸エステル等）と常法により反応させることで、アルキル基を導入することができる。また、一級アミンより二級アミンを製造する場合、一旦、トリフルオロアセチルアミノ体とし、アルキル化後、加水分解する方法（Tetrahedron Letters, 1978, 4987等）が適用できる。

#### E-4: アルキル化 (2)

アミノ基を有する化合物を、種々のカルボニル化合物と還元的アルキル化の反応に付すことにより、アルキル化体を製造することができる。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座（丸善）」（第4版、20巻、1992年、300）等に記載の方法が適用できる。

#### E-5: 酸化

三級アミノ基やピリジン等の含窒素芳香環を有する化合物を、種々の酸化剤で処理することにより、オキシド体を得ることができる。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座（丸善）」（第4版、23巻、1991年、271）等に記載の方法が適用できる。

#### E-6: 還元

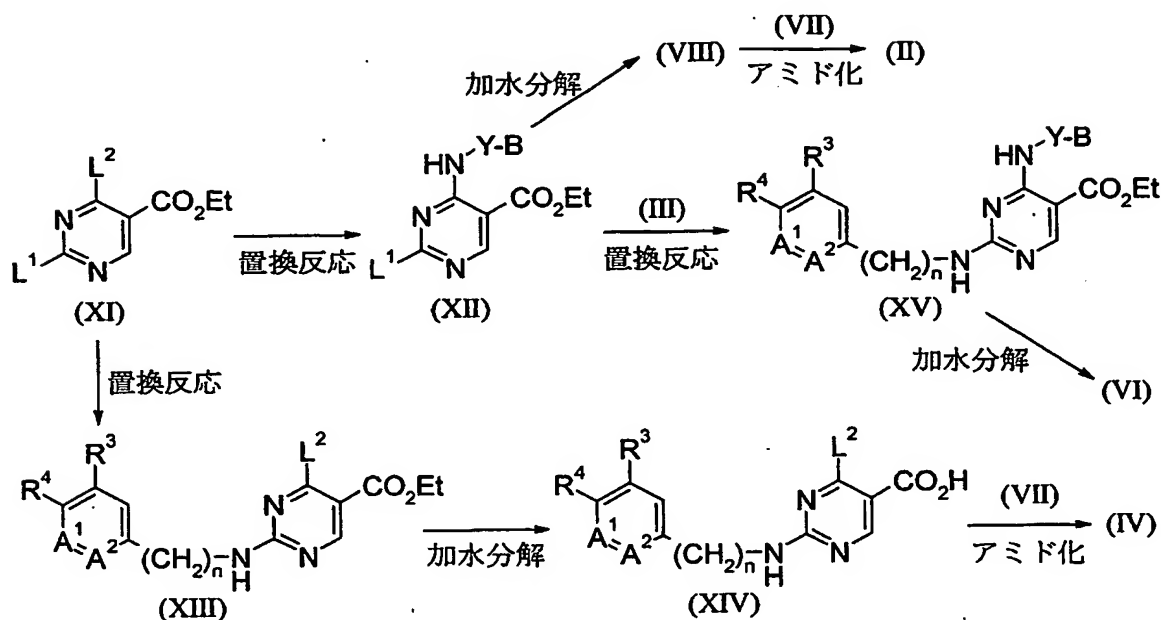
オキシドアミノ基を有する化合物を、還元的処理（例えば亜硫酸水素ナトリウム等との反応）を行うことで、アミノ基を有する化合物を製造することができる。

【0020】

# 製法F 原料化合物の製法

本発明化合物の原料化合物は、例えば下記合成経路図に示される公知の反応を用いて常法により製造できる。

## 【化9】



上記式中、置換反応は前記製法A又はBと同様にして、アミド化は前記製法Cと同様にしてそれぞれ行うことができる。加水分解は、前記「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載のカルボキシル基の脱保護の条件が適用でき、エチルエステルに代わり、他のアルキルエステルやベンジルエステル等も使用できる。

## 【0021】

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物よ

り製造することもできる。

## 【0022】

### 【発明の効果】

本発明化合物（I）は、STAT6活性化阻害活性に優れており、STAT6が関与する呼吸器疾患（喘息、COPD等）、アレルギー性疾患（鼻炎、皮膚炎等）の予防・治療剤として有用である。

また、本発明化合物は、抗原受容体刺激による免疫細胞の活性化阻害に比しSTAT6活性化阻害活性が高く、その選択性が100倍以上の化合物もあることから、免疫抑制機能への作用が少ない、上記予防・治療剤として有用である。なお、抗原受容体刺激による免疫細胞の活性化阻害は、例えば、抗IgM抗体刺激によるB細胞株（RAMOS細胞）における細胞内カルシウム濃度上昇の阻害や抗CD3抗体刺激によるマウス脾臓由来T細胞からのIL-2産生阻害により評価することができる。

## 【0023】

本発明化合物（I）の有用性は以下の試験により確認した。

### 試験例1. STAT6依存的レポーター活性測定

#### 1) STAT6反応性レポータープラスミドの構築

STAT6レポータープラスミドpGL2-CIは以下の方法で調製した。germline ε プロモーター配列中にあるC/EBP結合配列及びIL-4反応性配列をタンデムに含む合成DNA（配列番号1及び2）をアニールし、pGL2-Basicベクター（Promega社）のXhoI及びBglIII部位へ挿入した。さらにadenovirus major lateプロモーター上に存在するTATA box配列DNA（配列番号3及び4）を合成、アニールし、同ベクターのBglIII及びHindIII部位へ挿入した。更に構築したpGL2-CIのBamHI部位へ、pUCSV-BSD（フナコシ社）のblasticidin耐性遺伝子を挿入したpGL2-CI/bsを構築した。

#### 2) STAT6レポーター細胞の構築

ヒトIL-4反応性細胞のFW4細胞（Mol. Cell. Biol. 14: 5433-5440）にpGV-CI/bsをエレクトロポレーション法（320V, 960μF/0.4 cm cuvettes（日本バイオラッド社））により遺伝子導入し、40時間後より6μg/mlのblasticidin（フナコシ社）を加え耐性細胞を選択した。レポータープラスミドが恒常的に導入されたかどうか

かはIL-4刺激により誘導されるルシフェラーゼの検出により行なった。以上の操作によりSTAT6レポーター細胞CI/FW4を構築した。

### 3) CI/FW4細胞を用いたSTAT6 レポーターアッセイ

CI/FW4細胞( $1 \times 10^4$  cells/0.1 ml)を白色96 well プレート(Nunc社)にて10 ng/mlのヒトIL-4 (Genzyme Techne社)刺激を行なった。化合物評価の場合は細胞を96 well プレートへ蒔く前に化合物希釈液をwell内へ加えた。また、化合物の希釈は10% FBSを含むRPMI1640を使用し、化合物を溶解してあるDMSOの最終濃度が0.1%以下になるように希釈した。IL-4刺激16時間後に50  $\mu$ lの細胞溶解緩衝液(10 mM Tris-HCl pH7.8、0.5 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM dithiothreitol及び0.1% (v/v) Triton X-100)を添加し、1分間攪拌した。更にルシフェラーゼ基質溶液(10 mM Tris-HCl pH7.8、5 mM luciferin、2 mM coenzyme A、2 mM ATP、0.5 mM MgCl<sub>2</sub> 及び2 mM Mg(OH)<sub>2</sub>) 50  $\mu$ lを添加し、1分間攪拌後にML3000 luminometer (Dynatech Laboratories, Inc. 社)を用いてルシフェラーゼ活性を測定した。化合物の代わりにDMSOを添加した時のML3000での測定値の発光強度 (Relative Light Unit : RLU) を100%、IL-4を刺激しない場合のRLUを0%とし、試験化合物の阻害活性を評価した。

結果を下記表1に示す。Exは後記実施例化合物番号を、Inhは試験化合物が $1 \mu$  M及び $0.1 \mu$  Mのときの阻害率を、NTは未実施をそれぞれ示す。また、ref 1はW099/31073号公報実施例15に記載の化合物(2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)を、ref 2は同公報実施例35に記載の化合物(2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)をそれぞれ示す。

【0024】



【表 1】

Ex	Inh (%)		Ex	Inh (%)	
	1 $\mu$ M	0.1 $\mu$ M		1 $\mu$ M	0.1 $\mu$ M
1	100	67	155	100	69
3	100	89	209	100	100
5	96	48	212	100	94
11	91	33	236	100	97
14	100	91	255	100	94
58	100	60			
112	100	100	ref 1	19	NT
116	100	100	ref 2	0	NT

また、以下に示す実施例化合物も上記表 1 に示す化合物と同様、良好な活性を示した：実施例 1 6、3 3、4 3、4 6、1 1 3、1 2 0、1 2 5、1 3 7、1 3 9、1 4 4、1 4 5、1 4 7、1 9 6、2 0 0、2 1 1 及び 2 3 1。

【0 0 2 5】

試験例 2. STAT6チロシンリン酸化の測定

H292細胞 (ATCC) ( $5 \times 10^5$  cells/0.5 ml) を 12 well プレート (IWAKI 社) に播種し、一晚培養後に 10 ng/ml のヒト IL-4 (Genzyme Techne 社) 刺激を行なった。化合物評価の場合は IL-4 刺激 20 分前に化合物希釈液を well 内へ加えた。また、化合物の希釈は 10% FBS を含む RPMI1640 を使用し、化合物を溶解してある DMSO の最終濃度が 0.1% 以下になるように希釈した。IL-4 刺激 20 分後に氷冷した生理的リン酸緩衝液で 3 回洗浄した。洗浄後、細胞溶解液 (TNE buffer: 10 mM Tris-HCl pH 7.8、1% NP-40、0.15 M NaCl、1 mM EDTA、10  $\mu$ g/ml aprotinin、1 mM NaF 及び 1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ) 100  $\mu$ l/well を加えた。細胞溶解液を回収し、15  $\mu$ l を SDS 電気泳動及び抗チロシンリン酸化 STAT6 抗体 (Cell Signaling 社) によるウエスタンブロットに供した。IL-4 刺激依存的に検出される 110kDa 付近のチロシンリン酸化バンドが消失するか否かを判定した。また、同じ転写膜を用いて抗 STAT6 抗体 (Santa Cruz 社) を用いたウエスタンブロットにより、STAT6 蛋白が均一に転写されていることを確認した。

上記試験の結果、本発明化合物によりチロシンリン酸化が阻害されることが確認された。例えば、実施例 3 3 の化合物は 1  $\mu$ M で完全に阻害した。

## 【0026】

## 試験例3. Th2分化測定

C57BL/6マウス（日本チャールズリバー社）脾臓細胞からナイロンウール（和光純薬社）接着性の細胞を除きT細胞を調製した。あらかじめ抗CD3 $\epsilon$ 抗体（10  $\mu$ g/ml）（Sederlane社）を固定化した96wellプレートを用いて抗CD28抗体（1  $\mu$ g/ml）（Pharmlngen社）、IL-2（10 ng/ml）（Peprotech社）及びIL-4（10 ng/ml）（Peprotech社）刺激下にT細胞（ $2 \times 10^5$  cells/0.2 ml）を播種した。2日間培養後、細胞懸濁全量をIL-2（10 ng/ml）及びIL-4（10 ng/ml）を含む培地で2 mlに希釈した。さらに3日間の培養を行い分化を誘導した。細胞濃度を計数し、 $1 \times 10^6$  cells/mlに調製した分化後の細胞をIL-4産生誘導のために抗CD3 $\epsilon$ 抗体を固定化した96 wellプレートへ播いた。24時間刺激後の上清を回収し、ELISA法によりIL-4産生量を定量した。ELISAに使用した抗体はPharmlngen社より購入した。また、ビオチン化抗体の検出にはHRP0標識ストレプトアビジン（Amersham Pharmacia社）を使用し、HRP0発色にはペルオキシダーゼ発色試薬（住友ベークライト社）を使用した。化合物評価の場合はT細胞添加前に化合物希釈液をwell内へ加え、さらに2日後の希釈時点においても初期濃度と等しい化合物を添加した。また、化合物の希釈は10% FBSを含むRPMI1640を使用し、化合物を溶解してあるDMSOの最終濃度が0.1%以下になるように希釈した。化合物の代わりにDMSOを添加した時のIL-4産生量を100%とし、抗CD28抗体及びIL-4を添加しない場合のIL-4産生量を0%とし、試験化合物が50%抑制する濃度を化合物のTh2分化阻害活性のIC<sub>50</sub>とした。

上記試験の結果、本発明化合物によりTh2分化が阻害されることが確認された。例えば、実施例33の化合物は3 nMのIC<sub>50</sub>値を示した。

## 【0027】

## 試験例4. マウス喘息モデルでの評価

雌性Balb/cマウスにovalbumin (OA)及びアジュバントである水酸化アルミニウムゲル(Alum)を2回腹腔内投与することにより能動感作した。初回感作より12日後にOAを吸入暴露し、暴露後72時間後に、マウスを放血致死させた後、肺胞洗浄を行った。被験化合物及びコントロールとして0.5%メチルセルロースをOA暴露前

から肺胞洗浄前まで3日間経口投与した。肺胞洗浄液中の総白血球数を測定した後、細胞塗末標本を染色し、形態的特徴から好酸球の存在比率を算出した。総白血球数および各細胞存在比率より、好酸球数の総数を算出した。その結果、本発明化合物は肺胞に浸潤した好酸球数を良好に抑制した。

#### 【0028】

本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人1日当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与する。また、静脈投与される場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。また、経鼻投与の場合、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

#### 【0029】

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精

製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、ラクトースや澱粉のような賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

### 【0030】

#### 【実施例】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

参考例及び後記表中以下の略号を用いる。Rex：参考例番号、Ex：実施例番号、Compd：化合物番号、Syn：製造法（数字は同様に製造した実施例番号を示す）

、Me:メチル、Et:エチル、Pr:1-プロピル、iPr:2-プロピル、tBu:tert-ブチル、Boc:tBu-O-CO-、Ac:アセチル、Ph:フェニル、Bn:ベンジル、cPr:シクロプロピル、cBu:シクロブチル、cPen:シクロペンチル、cHex:シクロヘキシル、cHep:シクロヘプチル、cOct:シクロオクチル、2Ad:2-アダマンチル、2Py:2-ピリジル、3Py:3-ピリジル、4Py:4-ピリジル、Ind:インドリル、3Qui:3-キノリル、Dat:物理化学的データ (F:FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>; FN:FAB-MS(M-H)<sup>-</sup>; NMR:DMSO-d<sub>6</sub>中の<sup>1</sup>HNMRにおける特徴的なピークのδ (ppm); Sal:塩 (無記載:フリー体; HCl:塩酸塩; 数字は酸成分の比率を示し、例えば、2HClは二塩酸塩を意味する。)) をそれぞれ示す。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、数字が複数個あるものは複数の置換を示す。例えば2-MeO-Phは2-メトキシフェニルを、2,4-F<sub>2</sub>-Phは2,4-ジフルオロフェニルを示す。

## 【0031】

## 参考例 1

4-(2-アミノエチル)アニリンをTHF中、ジtert-ブチルジカーボネートと反応して得られたBoc体を、ジクロロメタン中、WSC塩酸塩存在下、ギ酸と反応させ、ホルミルアミノフェニル体を得た。更に、酢酸エチル中、4 M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し、4-(2-アミノエチル)フェニルホルムアミド塩酸塩を得た。F:165。

## 参考例 2

3-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)アニリンをTHF中、水素化リチウムアルミニウムで処理し、3-(2-モルホリン-4-イルエチル)アニリンを得た。F:207。

## 参考例 3

4-ニトロベンジルブロミド及び2-(モルホリン-4-イル)エチルアミンをDMF中、炭酸カリウム存在下反応させて得た化合物を、1,4-ジオキサン中、ジtert-ブチルジカーボネートと反応させ、Boc体を得た。更に、メタノール中、10%パラジウム/炭素存在下、接触還元して、tert-ブチル 4-アミノベンジル(2-モルホリン-4-イルエチル)カーバメートを得た。F:336。

## 【0032】

## 参考例 4

2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸のトルエン溶液に、トリエチルアミン存在下、DPPAと室温下、次いで加熱下反応させ、更にtert-ブタノールと加熱下反応して、Boc体(F:366)を得た。得られた化合物を参考例3に示す接触還元と同様にして、tert-ブチル 1-(4-アミノフェニル)エチルカーバメイトを得た。NMR: 1.23 (3H, d, J=8.8Hz), 1.35 (9H, s), 6.48 (2H, d, J=8.4Hz)。

## 参考例 5

4-(4-ニトロフェニル)ブタン酸とピペリジンを、DMF中、WSC塩酸塩及びHOBtを用いて反応させ、次いで、参考例3に示す接触還元と同様にしてニトロ基を還元後、参考例2と同様にして還元して得られた化合物を、4 M塩化水素/酢酸エチル溶液で造塩して、4-(4-ピペリジン-1-イルブチル)アニリン2塩酸塩を得た。F:233。

## 参考例 6

N-(4-ニトロフェニル)モルホリン-4-カルボキサミドを、DMF中、水素化ナトリウム及びヨウ化メチルと反応させN-メチル化し、得られた化合物を参考例3に示す接触還元と同様に処理して、N-(4-アミノフェニル)-N-メチルモルホリン-4-カルボキサミドを得た。F:236。

## 【0033】

## 参考例 7 及び 8

4-フルオロニトロベンゼンと2,6-ジメチルモルホリンを、DMF中、ジイソプロピルエチルアミン存在下反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりcis及びtrans体を分離・精製し、それぞれを参考例3に示す接触還元と同様に処理して、cis-4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)アニリン (参考例7; F:207) 及びtrans-4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)アニリン (参考例8; F:207) を得た。

## 参考例 9

2-フルオロ-4-ニトロトルエンとパラホルムアルデヒドを、DMSO中、ナトリウムメトキシド存在下反応させて得られた化合物を、更に、参考例3に示す接触還元と同様に処理して、3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)アニリンを得た。F:

156。

#### 参考例 10

3,4,5-トリフルオロ安息香酸を濃硫酸存在下エタノールと反応させ、次いでDMF溶液中、モルホリンと反応させ、3,5-ジフルオロ-(4-モルホリン-4-イル)安息香酸エチルエステル(EI:271)を得た。更に、メタノール中、1M水酸化ナトリウム水溶液で加水分解後、トルエン中、トリエチルアミン存在下、DPPAと室温下反応後、加熱し、更にtert-ブタノールと加熱下反応させて、Boc体(F:315)を得た。更に4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し、3,5-ジフルオロ-4-(モルホリン-4-イル)アニリン塩酸塩を得た。F:215。

#### 【0034】

#### 参考例 11

W099/31073号公報に記載の方法に準じて合成した2-クロロ-4-{[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルと2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩を、NMP中、ジイソプロピルエチルアミン存在下、80～90℃で反応させ、得られた化合物をメタノール-THF混合溶液中、1M水酸化ナトリウム水溶液と加熱下反応して、2-{[2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-{[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボン酸を得た。F:463。

#### 参考例 12

2,4-ジクロロピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルを、THF中、-10℃で、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド存在下、ナトリウムチオメチレートと反応させ、次いでNMP中、ジイソプロピルエチルアミン存在下、70℃でチラミン塩酸塩と反応させた。得られた化合物をメタノール中、1M水酸化ナトリウム水溶液で加水分解後、NMP中、WSC塩酸塩及びHOBt存在下、アンモニア水で処理しカルボキサミド体とし、更に、NMP中、m-クロロ過安息香酸と反応させ、2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-(メチルスルフィニル)ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。F:321。

#### 参考例 13

2-クロロ-4-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルを、NMP中

、4M塩化水素/ジオキサン存在下、90℃で4-(モルホリン-4-イル)アニリン反応させ、更に、参考例12の加水分解以降と同様に処理して、4-(メチルスルフィニル)-2-[4-(4-オキシドモルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。F: 378。

### 【0035】

#### 参考例14

4-クロロ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルとベンジルアミンをアセトニトリル中、ジイソプロピルエチルアミン存在下反応させ、更に、参考例12の加水分解以降と同様に処理して、4-ベンジルアミノ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボンキサミドを得た。F: 307。

#### 参考例15

W099/31073号公報参考例6の方法と同様にして、2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミドを合成した。F: 392。

#### 参考例16

2-クロロ-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルをTHF中、1M水酸化ナトリウム水溶液で加水分解して得たカルボン酸体を、ジクロロメタン中、触媒量のDMF存在下、塩化オキサリルと反応後、アンモニア水と氷の混合物で処理して、2-クロロ-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。F: 263。

### 【0036】

#### 参考例17

2-クロロ-N-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミドtert-ブチル(4-アミノフェニル)メチルカーバメイトを用い、後記実施例10と同様にして、2-[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ}-N-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。F: 363。

#### 参考例18

2-ベンジルオキシ-6-フルオロベンズアミドを参考例2と同様に還元し、2-ベンジルオキシ-6-フルオロベンジルアミンを得た。F: 232。



また、参考例 3 と同様にして参考例 19 の化合物を、参考例 3 に示す接触還元と同様にして参考例 20 及び 21 の化合物を、参考例 7 と同様にして参考例 22 ～ 26 の化合物を、参考例 9 と同様にして参考例 27 の化合物を、参考例 11 と同様にして参考例 28 ～ 35 の化合物を、参考例 12 と同様にして参考例 37 の化合物を、参考例 13 と同様にして参考例 36 の化合物を、参考例 14 と同様にして参考例 38 の化合物を、参考例 16 と同様にして参考例 39 ～ 50 の化合物をそれぞれ得た。参考例 19 ～ 50 の化合物の構造及び物理化学的データを表 2 ～ 5 に示す。

### 【0037】

#### 実施例 1

2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 600 mg の NMP 6 ml 溶液に 2-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 538 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 0.72 ml を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残渣を再結晶（エタノール-THF）して、2-[[2-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 200 mg を無色結晶として得た。

#### 実施例 2

2-クロロ-4-[(3-エチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 533 mg の NMP 6 ml 溶液に 2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩 624 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 0.87 ml を加え、80℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残渣を再結晶（メタノール-THF）して、2-[[2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-4-[(3-エチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 460 mg を無色結晶として得た。

### 【0038】

#### 実施例 3

4-ベンジルアミノ-2-メチルスルホニルピリミジン-5-カルボキサミド 750 mg

のNMP 8 ml溶液に、2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩 765 mgとジイソプロピルエチルアミン 1.07 mlを加え、110℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：アンモニア水)で精製して得た粗結晶を再結晶(メタノール-酢酸エチル)して、4-ベンジルアミノ-2-[[2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 280 mgを無色結晶として得た。

#### 実施例 4

2-[[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-(メチルスルフィニル)ピリミジン-5-カルボキサミド 800 mgのNMP 8 ml溶液に、シクロヘキシルアミン 372 mgとジイソプロピルエチルアミン 0.87 mlを加え、100℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製して得た粗結晶を再結晶(メタノール-酢酸エチル)して、2-[[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-シクロヘキシルアミノピリミジン-5-カルボキサミド 547 mgを無色結晶として得た。

#### 【0039】

#### 実施例 5

40%メチルアミン水溶液 1.32 g、ジイソプロピルエチルアミン 2.53 ml及びTHF 10 mlの混合物に、2-クロロ-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニルクロライド 4.0 gのジクロロメタン 30 ml溶液を-50℃で加え、30分間攪拌した。この反応物を1M塩酸30 mlと氷の混合物に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去して得た5-カルボキサミド体 3.30 gの800 mgを用い、NMP 8 ml溶液とし、4-(2-アミノエチル)-2,6-ジクロロフェノール 1.05 g及びジイソプロピルエチルアミン 1.26 mlを加え、80℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製後、再結晶(メタノール-THF

)して、2-[[2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-N-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 265 mgを無色結晶として得た。

#### 実施例 6

2-[[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 352 mgのDMF 4 ml溶液にWSC塩酸塩223 mg、HOBt 157 mg及び2-ジメチルアミノエチルアミン 103 mgを加え、室温下、終夜攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:アンモニア水)で精製後、再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)して、N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-[[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 291 mgを無色結晶として得た。

【0040】

#### 実施例 7

W099/31073公報実施例8記載の方法で製造した2-[[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド2塩酸塩 500 mgのNMP 10 ml溶液にトリエチルアミン 0.53 ml及び無水酢酸 0.12 mlを加え、室温下で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣にメタノールを加えて粉碎、洗浄して、2-([4-[(アセチルアミノ)メチル]フェニル]アミノ)-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 270 mgを淡黄色固体として得た。

#### 実施例 8

2-[[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド2塩酸塩 500 mgの酢酸 20 ml-THF 10 mlの混合液に室温下シアン酸カリウム 5.76 gを6回に分けて加え6時間攪拌した。反応液を濃縮後、水に注ぎ、析出した固体をろ取し、アセトニトリルで洗浄した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール)で精製して、4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-2-[(4-ウレイドメチルフェニル)アミノ]ピ

リミジン-5-カルボキサミド 150 mgを淡黄色固体として得た。

【0041】

#### 実施例 9

2-[[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド2塩酸塩 1.0 gのNMP 10 ml溶液にトリエチルアミン 0.83 mlを加え、氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物 0.4 mlを加え、室温下、2時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルム-ヘキサンより結晶化させてトリフルオロアセチルアミノ体 660 mgを得た。トリフルオロアセチルアミノ体 640 mgのDMF 7 ml溶液に炭酸カリウム 400 mg及びヨードメタン 0.11 mlを加え、室温下、終夜攪拌した。反応液を水で希釈後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール)で精製し、N-メチル体280 mgを得た。N-メチル体160 mgのメタノール5 ml-THF 5 ml混合溶液に濃アンモニア水2 mlを加え、室温下、終夜攪拌した。反応液を水で希釈後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた固体を再結晶(メタノール-水)して、2-[[4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル]アミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 100 mgを無色結晶として得た。

#### 実施例 10

2-クロロ-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 1.0 g、tert-ブチル 4-アミノベンジル(2-モルホリン-4-イルエチル)カーバメイト 1.6 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.33 ml及びNMP 10 ml混合物を、130℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール)で精製して得た化合物 780 mg中の 750 mgを用い、メタノール 75 ml及び6 M塩酸 30 ml混合液中、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、得られた結晶をメタノールで洗浄し、4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-2-[[4-[(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]メチル]フェニル]アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド3塩酸塩 510 mgを無色結晶として得た。

## 【0042】

## 実施例 11

2-[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド2塩酸塩 685 mgのDMF 7 ml溶液にトリエチルアミン 0.45 ml、35%ホルマリン水溶液 420 mg及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.09 gを加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えた後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:アンモニア水)で精製し粗結晶を得た。これをメタノール-酢酸エチルの混合液に溶解し、4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 1 mlを加え、析出した結晶をろ取し、更に再結晶(メタノール-水)して、2-(4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル)アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド2塩酸塩 164 mgを無色結晶として得た。

## 実施例 12

2-クロロ-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 2.0 g、4-アミノフェネチルアルコール 1.25 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.99 ml及びNMP 10 mlの混合物を、110℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水及び酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、再結晶(メタノール)して、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 560 mgを淡黄色結晶として得た。

## 【0043】

## 実施例 13

4-ベンジルアミノ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキサミド 300 mgのNMP 5 ml溶液に、p-アニシジン 122 mgとフッ化カリウム 58 mgを加え、90-100℃で21時間攪拌した。その間フッ化カリウム 58 mgを3回加えた。反応液を室温まで冷却後、水で希釈し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール)で精製後、再結晶(メタノール-THF)して、4-ベンジルアミノ-2-[(4-メトキシフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 82 mgを無色結晶として得た。

## 実施例 14

4-シクロヘキシルアミノ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキサミド 303 mgのNMP 6 ml溶液に、1M フッ化n-テトラブチルアンモニウム/THF溶液 1.05 mlを加え、90℃で1時間攪拌した。次いで、4-モルホリノアニリン 200 mg及び4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.77 mlを加え、90℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水で希釈し、飽和重曹水を加え、酢酸エチル-THF混合液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製して、4-シクロヘキシルアミノ-2-[(4-モルホリノフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 54 mgを薄茶色固体として得た。

【0044】

## 実施例 15

4-メチルスルフィニル-2-([4-[(N-オキシドモルホリン-4-イル)メチル]フェニル]アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 450 mg、イソプロピルアミン0.29 ml、ジイソプロピルエチルアミン0.24 ml及びDMA 5 ml混合物を、80℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 8 mlを加え、1時間攪拌した。反応液に濃アンモニア水0.5 mlを加えpHを9とし、水で希釈後クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：アンモニア水)で精製して得た薄茶色油状物を酢酸エチルから結晶化して、2-[[4-(モルホリノメチル)フェニル]アミノ]-4-(2-プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 50 mgを無色結晶として得た。

## 実施例 16

4-モルホリノアニリン 352 mgのNMP 5 ml溶液に、4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 0.95 ml及び4-ベンジルアミノ-2-クロロピリミジン-5-カルボキサミド 400 mgを加え、90℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、析出物をろ取した。濾取した固体に飽和重曹水を加え、THF-酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣にメタノールを加えて結晶化後、再結晶(メタノール-THF)して、4-ベンジルアミノ-2-[[4-(モル

ホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 264 mgを無色結晶として得た。

【 0 0 4 5 】

実施例 1 7

4-ベンジルアミノ-2- {[4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 397 mgのDMA 5 ml溶液に-7℃で、mCPBA 429 mgを徐々に加え、30分間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:アンモニア水)で精製し、更に再結晶(メタノール-酢酸エチル)して、4-ベンジルアミノ-2-([4-[(1-オキシドピペリジン-1-イル)メチル]フェニル]アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 228 mgを無色結晶として得た。

実施例 1 8

tert-ブチル 4-(4-{[5-(アミノカルボニル)-4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート 738 mgの1,4-ジオキサソ 10 ml溶液に4 M塩化水素/1,4-ジオキサソ溶液 2.77 mlと水 3 mlを加え、90℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水で希釈し、飽和重曹水を加え、酢酸エチル-THF混合液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた固体を再結晶(THF-エタノール)して、4-ベンジルアミノ-2- {[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 413 mgを象牙色結晶として得た。

【 0 0 4 6 】

実施例 1 9

4-ベンジルアミノ-2- {[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 564 mgのDMF 7 ml溶液に35%ホルマリン水溶液 175 mgとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 452 mgを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:アンモニア水)で精製し、更に再結晶(THF-メタノール)して、4-ベンジルアミノ-2- {[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 273 mgを無色結晶として得た。

## 実施例 20

4-メチルスルフィニル-2-(4-[(N-オキシドモルホリン-4-イル)メチル]フェニル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 11.7 mgのクロロホルム 1 ml溶液にシクロプロピルアミン 5.1 mg及びジイソプロピルエチルアミン 5.8 mgを加え、90℃で15時間攪拌した。反応液に亜硫酸水素ナトリウム 50 mgの水 1 ml溶液を加え、室温で4時間攪拌した。アンモニア水 0.1 mlを加え、クロロホルム 2 mlで抽出した。溶媒を減圧留去して、HPLC (Wakosil-II 5C18AR, 0.1% HCOOH-H<sub>2</sub>O/MeOH=7/3~0/10) で分取して、4-シクロプロピルアミノ-2-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボキサミド 2.6 mgを得た。

【0047】

## 実施例 21

4-ベンジルアミノ-2-クロロピリミジン-5-カルボキサミド 7.9 mg及びアニリン 3.7 mgのTHF 1 ml溶液を90℃で20時間攪拌した後、PS-トシルクロライド (Argonaut Technologies社製、2.44 mmol/g) 60 mgを加え室温で3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 2 mlを加え、クロロホルム 2 mlで抽出した。溶媒を減圧留去して、4-ベンジルアミノ-2-フェニルアミノピリミジン-5-カルボキサミド 6.6 mgを得た。

## 実施例 22

実施例 15と同様にして合成した4-[(2-ベンジルオキシ-6-フルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリノ-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 290 mgのTHF-メタノール(2:1) 20 ml混合溶液に10%パラジウム炭素50 mgを加え、水素雰囲気下1時間攪拌した。反応液を濾過後、10%パラジウム炭素100 mgを加え水素雰囲気下6時間攪拌した。反応液を濾過後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製した。得られた粗結晶を再結晶 (THF-メタノール) して、4-[(2-ヒドロキシ-6-フルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリノ-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 117 mgを無色結晶として得た。

上記実施例の方法と同様にして、後記表6~25に示す実施例23~266の化合物をそれぞれ得た。



## 実施例 267～308

2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-(メチルスルフィニル)ピリミジン-5-カルボキサミド 960 mgをn-ブタノール 100 mlに溶解し、試験管96本に 1.0 mlずつ加えた。対応するアミン化合物のDMF 1.0 M溶液を50  $\mu$ lずつ加え、100℃で10時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得た粗成生物をメタノール500  $\mu$ lに溶解し、MSの同時測定により分子量をトリガーとしたHPLC分取により精製し、実施例 267～308の化合物を得た。

## 【0048】

## 実施例 309～324

ピリミジンの4位に種々の置換アミノ基を有する2-クロロ-4-(置換アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸に、ピペラジン処理によりFmoc保護基を除去しアミノ体としたRink Amide AM樹脂及びジクロロメタンとDMFの混合溶媒を加え、更にジイソプロピルカルボジイミドを加え、室温で5時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジクロロメタン、DMF、THF、メタノールで順次洗浄した。もう一度、同じ一連の洗浄を繰り返し、最後にジエチルエーテルで洗浄した。減圧下、樹脂を乾燥し、アミド部の窒素原子を介し樹脂に付着した種々の2-クロロ-4-(置換アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド（樹脂）を得た。得られた樹脂 100 mg (40  $\mu$ M相当) ずつを合成機（島津製作所SY-2000）の反応容器のウェル2穴へそれぞれ加えた。さらにチラミン塩酸塩又は2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩のNMP 0.5 M溶液1.0 ml、及びジイソプロピルエチルアミンのNMP 2.5 M溶液200  $\mu$ lを各ウェルに加え、100℃で12時間振盪させた。反応液を濾去後、DMF（2回）、ジクロロメタン、DMF、THF、メタノール及びTHFで順次それぞれの樹脂を洗浄した。樹脂を40%トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 4 mlと混合し、室温で5分間振盪させた。それぞれの樹脂を濾去し、反応液を集めた。溶媒を減圧下留去して、実施例 309～324の各化合物を得た。化合物の純度が50%以下のサンプルはMSの同時測定により分子量をトリガーとしたHPLC分取により精製を行った。

## 実施例 325～344

2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]

ピリミジン-5-カルボン酸 1.09 gをDMF 200 mlに溶解し、2.0 mlずつ試験管96本へ分注した。各試験管に1.0 M HOBt/DMF溶液 35  $\mu$ l及びPS-カルボジイミド樹脂(アルゴノート社製) (1.0-1.5 mmol/g) 70 mgを加えた。更に、目的化合物に対応するアミン化合物のDMF 1.0 M溶液25  $\mu$ lずつを加え、室温で終夜振盪させた。PS-トリシアミン樹脂 (3-5 mmol/g) 70 mgを加え、室温で3時間攪拌し、未反応の2-[2-[(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸とHOBtをPS-トリシアミン樹脂に結合させた。樹脂を濾去し、溶媒を減圧下留去して、実施例325～344の化合物を得た。

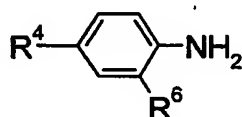
【0049】

実施例1～344の化合物の構造及び物理化学的データを表6～25に示す。

また、表26～30に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

【0050】

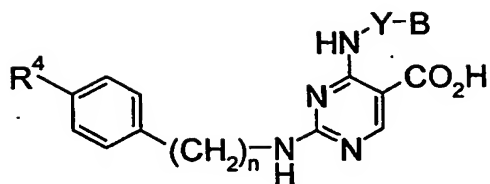
【表2】



Rex	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Dat	Rex	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Dat
19		H	F: 267	23		H	F: 306
20		H	F: 191	24		H	F: 220
21		H	F: 191	25		H	F: 236
22		H	F: 290	26		H	F: 193 Sal: 2HCl
				27	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	F	F: 156

【0051】

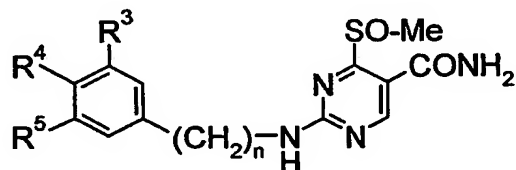
【表 3】



Rex	R <sup>4</sup>	n	Y-B	Dat
28	HO	2	3-Me-Ph	F: 365
29	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0		F: 395
30	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0		FN: 388
31	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	2,6-F <sub>2</sub> -Ph	F: 387
32	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	F: 387
33	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	2,5-F <sub>2</sub> -Ph	F: 387
34	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	NMR: 2.69(2H, t, J=7.1Hz), 7.32-7.44(2H, m), 8.70(1H, s)
35	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	2,4-F <sub>2</sub> -Ph	NMR: 2.67(2H, t, J=7.1Hz), 7.07-7.09(4H, m), 8.69(1H, s)

【0052】

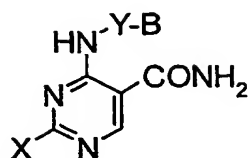
【表 4】



Rex	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	n	Dat
36	H		H	0	F: 392
37	Cl	HO	Cl	2	F: 389

【0053】

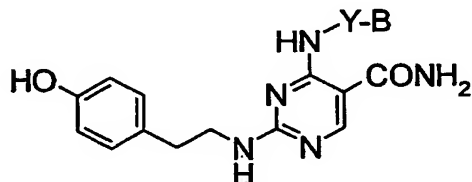
【表 5】



Rex	Y-B	X	Dat	Rex	Y-B	X	Dat
38	cHex	MeSO <sub>2</sub>	F: 299	45	3-Et-Ph	Cl	F: 277
39	3-CN-Ph	Cl	F: 274	46	3-F <sub>3</sub> C-Ph	Cl	F: 317
40		Cl	F: 293	47		Cl	FN: 305
41	Bn	Cl	F: 263	48	-CH <sub>2</sub> -(2-F-Ph)	Cl	F: 281
42	-CH <sub>2</sub> -(2,6-F <sub>2</sub> -Ph)	Cl	F: 299	49	-CH <sub>2</sub> -(2,5-F <sub>2</sub> -Ph)	Cl	F: 299
43		Cl	F: 293	50		Cl	F: 277
44	-CH <sub>2</sub> -(2-F <sub>3</sub> C-Ph)	Cl	FN: 329				

【0054】

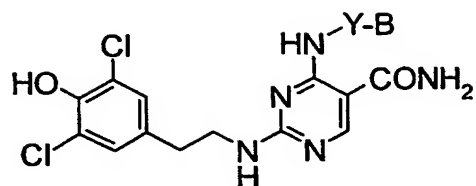
【表 6】



Ex	Syn	-Y-B	Dat	Ex	Syn	-Y-B	Dat
4	4	cHex	F: 356	273	—	CH <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph)	F: 398
23	4	Ph	F: 350	274	—	CH <sub>2</sub> -(3-Me-Ph)	F: 378
24	4		F: 463 Sal: 2HCl	275	—		F: 417
25	4	CH <sub>2</sub> -cHex	F: 370	276	—	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SEt	F: 362
26	4	Bn	F: 364	277	—	CH <sub>2</sub> -(3,5-F <sub>2</sub> -Ph)	F: 400
267	—	CH <sub>2</sub> -(2,6-F <sub>2</sub> -Ph)	F: 400	278	—	CH <sub>2</sub> -(2,3-Cl <sub>2</sub> -Ph)	F: 433
268	—	CH <sub>2</sub> -(2-MeO-Ph)	F: 394	309	—	2-Me-Ph	F: 364
269	—	CH <sub>2</sub> -tBu	F: 344	310	—	3-MeS-Ph	F: 396
270	—	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CHMe <sub>2</sub>	F: 344	311	—	4-Me-Ph	F: 364
271	—	cPen	F: 342	312	—	3,5-Me <sub>2</sub> -Ph	F: 378
272	—	CH <sub>2</sub> -2Py	F: 365				

【0055】

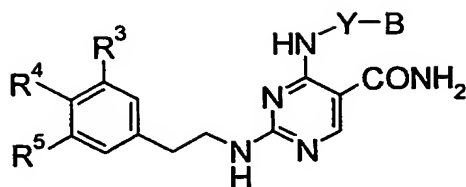
【表 7】



Ex	Syn	-Y-B	Dat	Ex	Syn	-Y-B	Dat
27	3	cHex	F: 424	291	—	CH <sub>2</sub> -(2,6-F <sub>2</sub> -Ph)	F: 468
28	4	CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	F: 398	292	—	CH <sub>2</sub> -(3-F-Ph)	F: 450
29	4	CH(Me)Ph	F: 446	293	—	CH <sub>2</sub> -(3-Cl-Ph)	F: 466
30	4	CH <sub>2</sub> -(2,5-F <sub>2</sub> -Ph)	F: 468	294	—	CH <sub>2</sub> -(2,6-F <sub>2</sub> -Ph)	F: 468
31	4		F: 436	295	—		F: 422
32	6		F: 462	296	—		F: 438
279	—	4-Me-cHex	F: 438	297	—		F: 426
280	—	cBu	F: 396	298	—	CH <sub>2</sub> -tBu	F: 412
281	—	cPen	F: 410	299	—	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	F: 412
282	—		F: 436	300	—		F: 457
283	—		F: 478	301	—		F: 458
284	—		F: 462	302	—		F: 462
285	—		F: 452	303	—		F: 476
286	—	cHep	F: 438	304	—		F: 472
287	—	cOct	F: 452	305	—	3-HO-Ph	F: 434
288	—	2Ad	F: 476	306	—	4-MeO-Ph	F: 448
289	—	CH <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph)	F: 466	307	—	CH <sub>2</sub> -(2-F <sub>3</sub> C-Ph)	F: 500
290	—	CH <sub>2</sub> -(2-Br-Ph)	F: 510	308	—	CH <sub>2</sub> -(2-MeO-Ph)	F: 462

【 0 0 5 6 】

【表 8】



Ex	Syn	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	-Y-B	Dat
1	1	Br	HO	H	3-Me-Ph	F: 443 ; NMR: 2.75(2H, t, J=7.3Hz), 8.55(0.8H, s), 8.61(0.2H, s), 9.99(1H, s)
2	2	Cl	HO	H	3-Et-Ph	F: 412
3	3	Cl	HO	H	Bn	F: 398 ; NMR: 4.60-4.66(2H, br m), 8.38(0.7H, s), 8.45(0.3H, s), 9.87(1H, s)
33	1	Cl	HO	H	3-Me-Ph	F: 398 ; NMR: 2.75(2H, t, J=6.9Hz), 8.55(0.7H, s), 8.61(0.3H, s), 9.91(1H, s)
34	1	H	AcNH	H	3-Me-Ph	F: 405
35	1	HO	H	H	3-Me-Ph	F: 364
36	1	H	MeSO <sub>2</sub> NH	H	3-Me-Ph	F: 441
37	1	H	HCOHN	H	3-Me-Ph	F: 391
38	1	F	HO	H	3-Me-Ph	F: 382 ; NMR: 2.75(2H, t, J=7.3Hz), 8.55(0.7H, s), 8.61(0.3H, s), 9.58(1H, s)
39	1	MeO	HO	H	3-Me-Ph	F: 394
40	1	Me	HO	H	3-Me-Ph	F: 378
41	1	MeO	HO	MeO	3-Me-Ph	F: 424
42	1	Cl	HO	Cl	3-Me-Ph	F: 432 ; NMR: 2.77(2H, t, J=7.3Hz), 8.55(0.7H, s), 8.61(0.3H, s), 9.88(1H, s)
43	1	Cl	HO	H		F: 428 ; NMR: 5.12(1H, d, J=3.9Hz), 8.54(0.7H, s), 8.61(0.3H, s), 9.90(1H, s)
44	2	Cl	HO	H	3-NC-Ph	F: 409
45	2	Cl	HO	H		F: 428
46	3	Cl	HO	Cl	Bn	F: 432 ; NMR: 4.60-4.66(2H, br m), 8.38(0.7H, s), 8.45(0.3H, s), 9.85(1H, s)
47	3	Cl	HO	H	cHex	F: 390
313	—	Cl	HO	H	3Qui	F: 435
314	—	Cl	HO	H	2-Me-Ph	F: 398
315	—	Cl	HO	H	3-iPr-Ph	F: 426
316	—	Cl	HO	H	3-HOCH <sub>2</sub> -Ph	F: 414

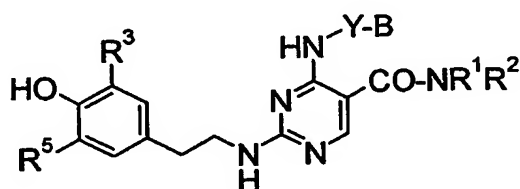
【0057】

【表9】

317	—	Cl	HO	H	3-MeS-Ph	F: 430
318	—	Cl	HO	H	4-Me-Ph	F: 398
319	—	Cl	HO	H	3,5-Me <sub>2</sub> -Ph	F: 412
320	—	Cl	HO	H	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	F: 453
321	—	Cl	HO	H	3-Ac-Ph	F: 426
322	—	Cl	HO	H	4-F-3-Me-Ph	F: 416
323	—	Cl	HO	H	2,4-F <sub>2</sub> -Ph	F: 420
324	—	Cl	HO	H	CH <sub>2</sub> -(3-Me-Ph)	F: 412

【0058】

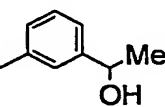
【表10】



Ex	Syn	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	-Y-B	Dat
5	5	Cl	Cl	Me	H	3-Me-Ph	F: 446 ; NMR: 2.75-2.79 (5H, m), 8.49(0.7H, s), 8.54(0.3H,s), 9.88(1H,s)
6	6	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	3-Me-Ph	F: 435
48	5	H	H	Me	H	3-Me-Ph	F: 378
49	5	H	H	Me	Me	3-Me-Ph	F: 392
50	5	H	H	Et	H	3-Me-Ph	F: 392
51	5	H	H	<sup>i</sup> Pr	H	3-Me-Ph	F: 406
52	5	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N<img alt="morpholine ring" data-bbox="380 615 425 645"/>	H	3-Me-Ph	F: 477
53	5	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	3-Me-Ph	F: 408
54	5	Cl	H	Me	H	3-Me-Ph	F: 412
55	6	Cl	Cl	Me	H	<img alt="3-methylphenyl group" data-bbox="495 685 600 740"/>	F: 476 ; NMR: 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 2.76-2.80 (5H, m), 8.65(1H, s) Sal: HCl
56	5	Cl	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N<img alt="morpholine ring" data-bbox="380 745 425 775"/>	H	3-Me-Ph	F: 511 Sal: 2HCl

【0059】

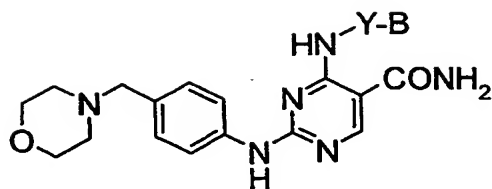
【表 11】

57	6	Cl	Cl	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	H		F: 506 Sal: HCl
325	—	H	H	$(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{NMe}$	H	3-Me-Ph	F: 504
326	—	H	H	$(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{O}$	H	3-Me-Ph	F: 491
327	—	H	H	$(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	H	3-Me-Ph	F: 422
328	—	H	H	$(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Me} \end{array}$	H	3-Me-Ph	F: 475
329	—	H	H	$(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$	H	3-Me-Ph	F: 449
330	—	H	H	$(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$	H	3-Me-Ph	F: 436
331	—	H	H	$(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Me} \end{array}$	H	3-Me-Ph	F: 503
332	—	H	H	$(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \end{array}$	H	3-Me-Ph	F: 472
333	—	H	H	OMe	H	3-Me-Ph	F: 394
334	—	H	H	$(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$	H	3-Me-Ph	F: 463
335	—	H	H	$(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array}$	H	3-Me-Ph	F: 475
336	—	H	H	$(\text{CH}_2)_2\text{-3Py}$	H	3-Me-Ph	F: 469
337	—	H	H	$\text{CH}_2\text{-3Py}$	H	3-Me-Ph	F: 455
338	—	H	H	$(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	H	3-Me-Ph	F: 489
339	—	H	H	$(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array}$	H	3-Me-Ph	F: 461
340	—	H	H	$\text{CH}_2\text{-} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	H	3-Me-Ph	F: 448
341	—	H	H	$(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array}$	H	3-Me-Ph	F: 475
342	—	H	H	$\text{CH}_2\text{-} \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \diagdown \\ \text{N} \end{array} \text{Me}$	H	3-Me-Ph	F: 470
343	—	H	H	$(\text{CH}_2)_2\text{SMe}$	H	3-Me-Ph	F: 438
344	—	H	H	$\text{CH}_2\text{-2Py}$	H	3-Me-Ph	F: 455

【0060】



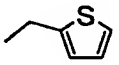
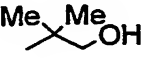
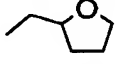
【表 1 2】



Ex	Syn	-Y-B	Dat	Ex	Syn	-Y-B	Dat
15	15	iPr	F: 371 ; NMR: 3.00-3.03(6H, d, J=6.8Hz), 3.55-3.57(4H, m), 8.50(1H, s)	74	20		F: 440
20	20	cPr	F: 369	75	20	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	F: 369
58	15	CH <sub>2</sub> -iPr	F: 385	76	20	CH <sub>2</sub> -C≡CH	F: 367
59	15	tBu	F: 385 Sal: 2HCl	77	20	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	F: 411
60	16	3-Me-Ph	F: 419 Sal: 2HCl	78	20	CH <sub>2</sub> -cPr	F: 383
61	16	Bn	F: 419	79	20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	F: 433
62	20	cPen	F: 397	80	20	CH <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)	F: 453
63	20	cHex	F: 411	81	20	CH <sub>2</sub> (2-F <sub>3</sub> C-Ph)	F: 487
64	20	cHep	F: 425	82	20	CH <sub>2</sub> (2-MeO-Ph)	F: 449
65	20	cOct	F: 439	83	20	CH <sub>2</sub> (3-Cl-Ph)	F: 453
66	20		F: 423	84	20		F: 433
67	20		F: 427	85	20		F: 433
68	20		F: 427	86	20		F: 449
69	20		F: 502	87	20		F: 449
70	20		F: 488	88	20		F: 439
71	20		F: 488	89	20		F: 439
72	20		F: 459	90	20		F: 387
73	20		F: 409	91	20		F: 387

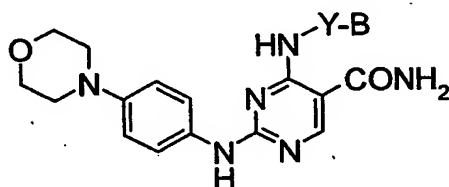
【0061】

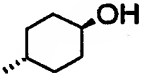
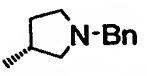
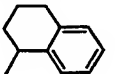
【表 1 3】

92	20		F: 425	99	20		F: 401
93	20		F: 413	100	20	CH <sub>2</sub> (3-F <sub>3</sub> C-Ph)	F: 487
94	20	CH <sub>2</sub> -2Py	F: 420	101	20	CH <sub>2</sub> (3-MeO-Ph)	F: 449
95	20	CH <sub>2</sub> -3Py	F: 420	102	20	CH <sub>2</sub> (4-Cl-Ph)	F: 453
96	20	CH <sub>2</sub> -4Py	F: 420	103	20	CH <sub>2</sub> (4-F <sub>3</sub> C-Ph)	F: 487
97	20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F: 387	104	20	CH <sub>2</sub> (4-MeO-Ph)	F: 449
98	20	CH <sub>2</sub> -CN	F: 368	105	20	C(Me) <sub>2</sub> Ph	F: 447

【0062】

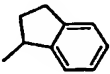
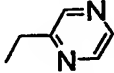
【表 1 4】



Ex	Syn	-Y-B	Dat
14	14	cHex	F: 397 ; NMR: 1.95-1.98(2H, m), 3.02-3.04(4H, m), 8.47(1H, s)
16	16	Bn	F: 405 ; NMR: 3.71-3.74(4H, m), 4.66(2H, d, J=6.3Hz), 8.51(1H, s)
22	22	CH <sub>2</sub> -(2-F-6-HO-Ph)	F: 439 ; NMR 3.70-3.73(4H, m), 8.47(1H, s), 10.25(1H, s)
106	15		F: 413
107	15		F: 475
108	15	CH <sub>2</sub> -(2-Me-Ph)	F: 419
109	15	CH <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph)	F: 439 ; NMR 2.95-3.03(m, 4H), 4.72(d, 2H, J=5.9Hz), 8.53(s, 1H)
110	15	CH <sub>2</sub> -(2-MeO-Ph)	F: 435 ; NMR 2.97-3.05(m, 4H), 4.61(d, 2H, J=5.8Hz), 8.50(s, 1H)
111	15	CH <sub>2</sub> -(2,4-F <sub>2</sub> -Ph)	F: 441
112	15	CH <sub>2</sub> -(2,3,6-F <sub>3</sub> -Ph)	F: 459 ; NMR 3.00-3.08(m, 4H), 4.83(d, 2H, J=5.9Hz), 8.52(s, 1H)
113	15	CH <sub>2</sub> -(3,5-F <sub>2</sub> -Ph)	F: 441 ; NMR 2.98-3.03(m, 4H), 4.66(d, 2H, J=5.8Hz), 8.52(s, 1H)
114	15		F:445 ; NMR 2.97-3.03(m, 4H), 5.36-5.44(m, 1H), 8.56(s, 1H)

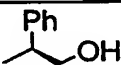

【0063】

【表15】

115	15		F:431 ; NMR 2.96-3.06(m, 4H), 5.60-5.70(m, 1H), 8.54(s, 1H)
116	15	CH <sub>2</sub> -(2-F-5-Cl-Ph)	FN: 455 ; NMR 2.98-3.04(4H, m), 4.67(d, 2H, J=5.8 Hz), 8.53(1H, s)
117	15	CH <sub>2</sub> -(2-HO-Ph)	F: 421 ; NMR 2.98-3.05(4H, m), 4.58(2H, d, J=5.4Hz), 8.49(1H, s)
118	15	CH <sub>2</sub> -(3-MeO-Ph)	F: 435 ; NMR 2.97-3.05(4H, m), 4.62(2H, d, J=5.4Hz), 8.51(1H, s)
119	15	CH <sub>2</sub> -(2,5-(MeO) <sub>2</sub> -Ph)	F: 465 ; NMR 2.96-3.04(4H, m), 4.58(2H, d, J=4.7Hz), 8.50(1H, s)
120	15	CH <sub>2</sub> -(3-F-Ph)	F: 423 ; NMR 2.97-3.04(4H, m), 4.67(2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H, s)
121	15	CH <sub>2</sub> -(3-F <sub>3</sub> C-Ph)	F: 473 ; NMR 2.96-3.03(4H, m), 4.75(2H, d, J=5.8Hz), 8.52(1H, s)
122	15	CH <sub>2</sub> -(2,3-(MeO) <sub>2</sub> -Ph)	F: 465 ; NMR 2.97-3.03(4H, m), 4.64(2H, d, J=5.9Hz), 8.50(1H, s)
123	15		F: 407
124	15	CH <sub>2</sub> -(3-HOCH <sub>2</sub> -Ph)	F: 433 ; NMR 2.95-3.04(4H, m), 4.60((2H, d, J=5.3Hz), 8.51(1H, s)
125	15	CH <sub>2</sub> -(2,3-F <sub>2</sub> -Ph)	F: 441 ; NMR 2.97-3.03(4H, m), 4.74(2H, d, J=5.9Hz), 8.53(1H, s)
126	15	CH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)	F: 423
127	15	CH <sub>2</sub> -(2-EtO-Ph)	F: 449
128	15	CH <sub>2</sub> -(2,4-(MeO) <sub>2</sub> -Ph)	F: 465
129	15	CH <sub>2</sub> -(2,6-Me <sub>2</sub> -Ph)	F: 433 ; NMR 2.33(6H, s), 4.64(2H, d, J=4.9Hz), 8.50(1H,s)
130	15	CH <sub>2</sub> -(2-F-5-Me-Ph)	F: 437 ; NMR 2.20(3H, s), 4.66(2H, d, J=4.5Hz), 8.51(1H, s)
131	15	CH <sub>2</sub> -(2-(Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )-Ph)	F: 490 ; NMR 2.95-3.03(4H, m), 4.75(2H, d, J=5.4Hz), 8.50(1H, s)
132	15	CH <sub>2</sub> -(3-HO-Ph)	F: 421 ; NMR 2.96-3.05(4H, m), 4.58(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
133	15	C(Me) <sub>2</sub> -Ph	F: 433 ; NMR 1.67(6H, s), 2.94-3.02(4H, m), 8.49 (1H, s)
134	15	CH <sub>2</sub> -(3,5-(MeO) <sub>2</sub> -Ph)	F: 465 ; NMR 2.98-3.04(4H, m), 4.58(2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s)
135	15	CH(Me)-(2-F-Ph)	F: 437 ; NMR 8.52 (1H,s), 3.73-3.76 (4H, m), 1.49 (3H, d, J=6.9Hz)
136	15	CH <sub>2</sub> -(2-Me-3-Cl-Ph)	FN: 451 ; NMR 2.96-3.04(4H, m), 4.65(2H, d, J=5.9Hz), 8.53(1H, s)
137	15	CH <sub>2</sub> -(2-Cl-6-F-Ph)	F: 457 ; NMR 3.00-3.06(4H, m), 4.84(2H, d, J=4.4Hz), 8.52(1H, s)
138	15	CH <sub>2</sub> -(2,6-F <sub>2</sub> -3-Cl-Ph)	FN: 473 ; NMR 3.01-3.07(4H, m), 4.82(2H, d, J=5.4Hz), 8.52(1H, s)
139	15	CH <sub>2</sub> -(2-F-6-MeO-Ph)	F: 453 ; NMR 3.01-3.06(4H, m), 4.70(2H, d, J=4.9Hz), 8.48(1H, s)
140	15	CH <sub>2</sub> -(2,6-Cl <sub>2</sub> -F-Ph)	F: 473 ; NMR 3.01-3.06(4H, m), 4.92(2H, d, J=4.9Hz), 8.53(1H, s)

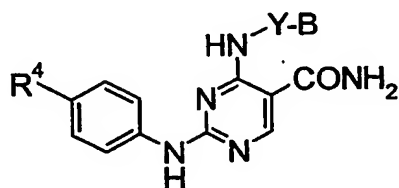
【0064】

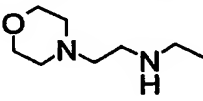
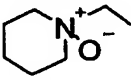
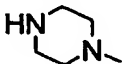
【表 1 6】

141	15	CH(2-F-Ph)-CH <sub>2</sub> OH	F: 453 ; NMR: 5.13-5.16(1H, m), 6.78(2H, d, J=9.3Hz), 8.51(1H, s)
142	16	3-Me-Ph	F: 405 Sal: HCl
143	16	3-F <sub>3</sub> C-Ph	F: 459
144	16	CH <sub>2</sub> -(2-F-Ph)	F: 423 ; NMR: 3.01-3.03(4H, m), 4.71(2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H, s)
145	16	CH <sub>2</sub> -(2,6-F <sub>2</sub> -Ph)	F: 441 ; NMR: 4.79(2H, d, J=5.8Hz), 7.34-7.47(1H, m), 8.52(1H, s)
146	16	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	F: 397
147	16	(2,5-F <sub>2</sub> -Ph)-CH <sub>2</sub>	F: 441 ; NMR: 2.97-3.05(4H, m), 4.68(2H, d, J=5.9Hz), 8.53(1H, s)
148	16		F: 435
149	16		F: 419
150	16	CH <sub>2</sub> -(2-F <sub>3</sub> C-Ph)	F: 473

【 0 0 6 5 】

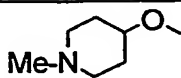
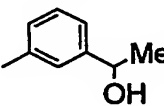
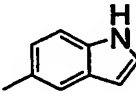
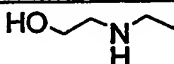

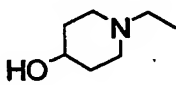
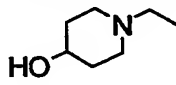
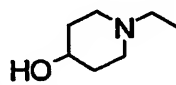
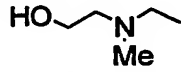
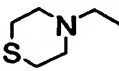
【表 1 7】



Ex	Syn	R <sup>4</sup>	-Y-B	Dat
7	7	AcNHCH <sub>2</sub>	3-Me-Ph	F: 391
8	8	H <sub>2</sub> NCONHCH <sub>2</sub>	3-Me-Ph	F: 392
9	9	MeNHCH <sub>2</sub>	3-Me-Ph	F: 363
10	10		3-Me-Ph	F: 462 Sal: 3HCl
11	11	Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub>	3-Me-Ph	F: 377 Sal: 2HCl
12	12	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3-Me-Ph	F: 364
13	13	MeO	Bn	F: 350
17	17		Bn	F: 433
18	18		Bn	F: 404

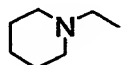
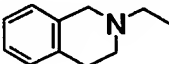

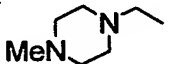
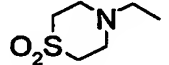
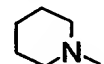
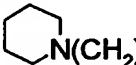
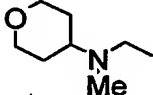
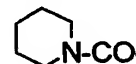
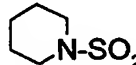
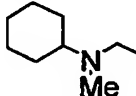
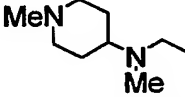
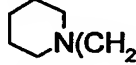
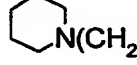
【 0 0 6 6 】

【表18】

19	19		Bn	F: 433 ; NMR: 4.20-4.26(1H, m), 4.66(2H, d, J=5.8Hz), 8.53(1H, s)
21	21	H	Bn	F: 320
151	6	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		F: 394
152	6	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		F: 389
153	6	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	F: 386
154	6	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2,5-F <sub>2</sub> -Ph	F: 386 ; NMR: 2.70(2H, t, J=7.3Hz), 6.84-6.90(1H, m), 8.77(1H, s)
155	6	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2,6-F <sub>2</sub> -Ph	F: 386
156	6	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	F: 386
157	6	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2,4-F <sub>2</sub> -Ph	F: 386 ; NMR: 2.68(2H, t, J=7.3Hz), 7.03-7.07(1H, m), 8.72(1H, s)
158	7	MeSO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub>	3-Me-Ph	F: 427
159	10		3-Me-Ph	F: 393 Sal: 2HCl
160	10		3-Me-Ph	F: 363 ; NMR: 1.52 (3H, d, J=6.8Hz), 2.32(3H, s), 8.86(1H, s) Sal: 2HCl
161	12	HOCH <sub>2</sub>	3-Me-Ph	F: 350
162	12	HO	3-Me-Ph	F: 336
163	12	4-OH-Ph	3-Me-Ph	F: 412
164	12	Et	3-Me-Ph	F: 348
165	16		3-Me-Ph	F: 433 Sal: 2HCl
166	16	Et <sub>2</sub> NCO	3-Me-Ph	F: 419 Sal: HCl
167	16	Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub>	Bn	F: 377
168	16		3-NC-Ph	F: 444
169	16	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	F: 364 Sal: HCl
170	16		Bn	F: 433
171	16		Bn	F: 407 Sal: 2HCl
172	16		Bn	F: 435

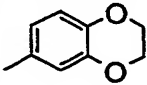
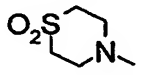

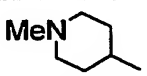
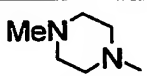
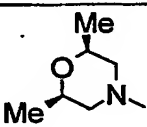
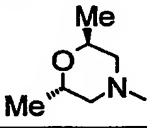
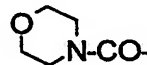
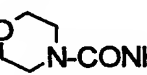

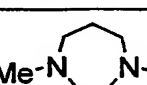
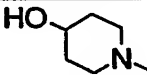
【0067】

【表 19】

173	16		Bn	F: 417
174	16		Bn	F: 465
175	16		Bn	F: 467
176	16		Bn	F: 432 Sal: 3HCl
177	16		Bn	F: 467
178	16		Bn	F: 403 ; NMR: 3.00-3.03 (4H, m), 4.66 (2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
179	16		Bn	F: 431
180	16		Bn	F: 447 ; NMR: 2.08(3H, s), 4.69(2H, d, J=5.8Hz), 8.55(1H, s)
181	16		Bn	F: 431 ; NMR: 1.50(4H, br), 4.71(2H, d, J=5.9Hz), 8.58(1H, s)
182	16		Bn	F: 467
183	16		Bn	F: 445 Sal: 2HCl
184	16		Bn	F: 460
185	16	(HOCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH	Bn	F: 394
186	16	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Bn	F: 378
187	16	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3-Et-Ph	F: 378
188	16	HOC(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bn	F: 486 Sal: HCl
189	16		Bn	F: 445
190	16		Bn	F: 459

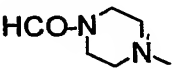
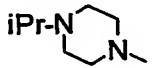
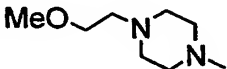
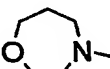
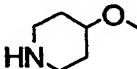
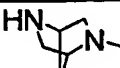
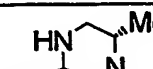
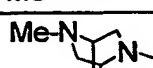
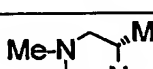
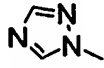
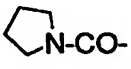
【0068】

【表 2 0】

191	16	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3-NC-Ph	F: 375
192	16	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3-F <sub>3</sub> C-Ph	F: 418
193	16	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		F: 408
194	16		Bn	F: 453 ; NMR: 3.66-3.68(4H, m), 4.67(2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H, s)
195	16		Bn	F: 417; NMR: 2.36(2H, t, J=6.3Hz), 4.69(2H, d, J=5.9Hz), 8.56(1H, s)
196	16	HOCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub>	3-Me-Ph	F: 392 ; NMR: 1.22(6H, s), 2.30(3H, s), 8.70(1H, s)
197	16		Bn	F: 417
198	16	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3-Me-Ph	F: 378
199	16		Bn	F: 418 ; NMR: 2.24(3H, s), 4.66(2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s)
200	16		Bn	F: 433 ; NMR: 3.65-3.72 2H, m), 4.67(2H, d, J=6.3Hz), 8.52(1H, s)
201	16		Bn	F: 433 ; NMR: 4.00-4.07(2H, m), 4.66(2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s)
202	16		Bn	F: 433 ; NMR: 3.49(4H, br), 4.71(2H, d, J=5.8Hz), 8.58(1H, s)
203	16		Bn	F: 448
204	16		Bn	F: 462
205	16		Bn	F: 432
206	16	HOCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub>	Bn	F: 392 ; NMR: 1.19(6H, s), 4.69(2H, d, J=5.8Hz), 8.54(1H, s)
207	16		Bn	F: 419

【 0 0 6 9】

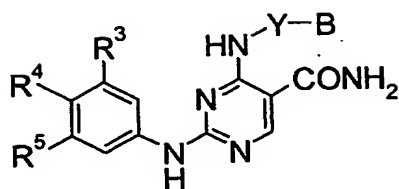
【表 2 1】

208	16		Bn	F: 432
209	16		Bn	F: 446 ; NMR: 0.996(6H, d, J=6.4Hz), 4.66(2H, d, J=5.9Hz), 8.50(1H, s)
210	16		Bn	F: 462
211	16		Bn	F: 419 ; NMR: 1.88(2H, quint, J=5.8Hz), 4.65(2H, d, J=5.9Hz), 8.56(1H, s)
212	18		Bn	F: 419 ; NMR: 4.34-4.40(1H, m), 4.66(2H, d, J=5.9Hz), 8.53(1H, s)
213	18		Bn	FN: 414
214	18		Bn	F: 432
215	19		Bn	F: 430
216	19		Bn	F: 446
217	21	Me <sub>2</sub> N	Bn	F: 363
218	21	Et <sub>2</sub> N	Bn	F: 391
219	21	MeS	Bn	F: 366
220	21	AcHN	Bn	F: 377
221	21	EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	Bn	F: 406
222	21	NCCH <sub>2</sub>	Bn	F: 359
223	21		Bn	F: 387
224	21	HO	Bn	F: 336
225	21	MeSO <sub>2</sub>	Bn	F: 398
226	21		Bn	F: 417

【0070】




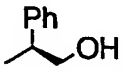
【表 2 2】



Ex	Syn	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	-Y-B	Dat
227	16		H	H	3-Me-Ph	F: 433
228	16		H	H	3-Me-Ph	F: 405
229	16	H	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	F	Bn	F: 382
230	16	H		MeO	Bn	F: 417
231	16	H		F	Bn	F: 423 ; NMR: 4.69(2H, d, J=6.4Hz), 6.90(1H, t, J=9.3Hz), 8.55(1H, s)
232	16	H		F <sub>3</sub> C	Bn	F: 473
233	16		H	H	Bn	F: 405
234	16		H	H	Bn	F: 433 ; NMR: 2.41-2.45(2H, m), 4.72(2H, d, J=5.9Hz), 8.62(1H, s)
235	16		H	H	Bn	F: 419
236	16	H		F		F: 459 ; NMR: 4.81(2H, d, J=5.4Hz), 6.95-7.00(1H, m), 8.55(1H, s)
237	16	F		F	Bn	F: 441
238	16	F		H		F: 441 ; NMR: 2.91-2.93(4H, m), 4.75(2H, d, J=5.8Hz), 8.57(1H, s)
239	16	F		H		F: 459 ; NMR: 4.72(2H, d, J=6.1Hz), 6.86-6.90(1H, m), 8.57(1H, s)
240	16	F		H		F: 437 ; NMR: 1.50(3H, d, J=6.9Hz), 2.93-2.95(4H, m), 8.54(1H, s)

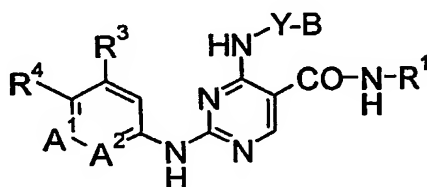
【0071】

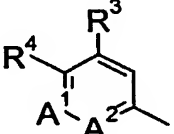
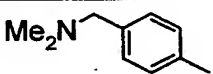
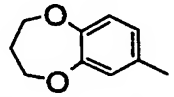
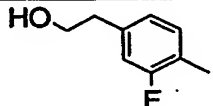
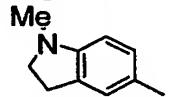
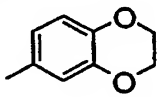
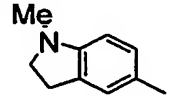
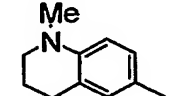
【表 2 3】

241	16	F		H		F: 453 ; NMR: 2.93-2.95(4H, m), 5.07-5.09(1H, m), 8.53(1H, s)
242	21	MeO	H	H	Bn	F: 350
243	21	Ac	H	H	Bn	F: 362
244	21	HO	H	H	Bn	F: 336
245	21	HOCH <sub>2</sub>	H	H	Bn	F: 350
246	21	MeS	H	H	Bn	F: 366
247	21	MeO	MeO	H	Bn	F: 380
248	21	Cl	HO	H	Bn	F: 370

【0072】

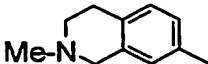
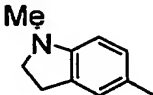
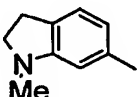
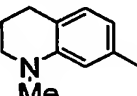
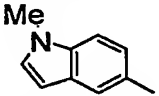
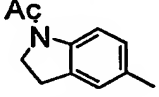
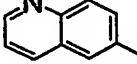
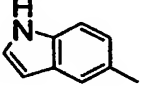
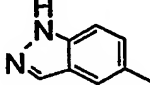
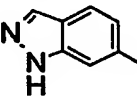
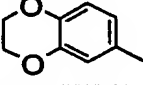
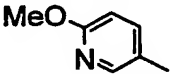
【表 2 4】



Ex	Syn	R <sup>1</sup>		-Y-B	Dat
249	11	Me		3-Me-Ph	F: 391
250	13	H		Bn	F: 392
251	16	H		Bn	F: 382
252	16	H			FN: 417
253	16	H		CH <sub>2</sub> -(2-F-Ph)	FN: 393 ; NMR: 2.64(3H, s), 4.71(2H, d, J=6.4Hz), 8.50(1H, s)
254	16	H		Bn	F: 389

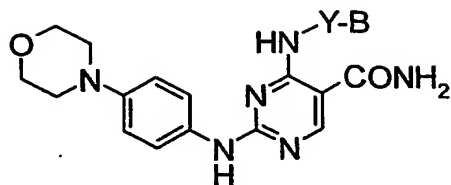
【0073】

【表 2 5】

255	16	H		Bn	F: 389 ; NMR: 2.28(3H, s), 4.70(2H, d, J=6.3Hz), 8.55(1H, s)
256	16	H		Bn	F: 375 ; NMR: 3.14-3.18(2H, m), 4.66(2H, d, J=5.9Hz), 8.49(1H, s)
257	16	H		Bn	F: 375
258	16	H		Bn	F: 389
259	16	H		Bn	F: 373
260	16	H		Bn	F: 403 ; NMR: 2.11(3H, s), 4.69(2H, d, J=5.9Hz), 8.55(1H, s)
261	21	H		Bn	F: 371
262	21	H		Bn	F: 359
263	21	H		Bn	F: 360
264	21	H		Bn	F: 360
265	21	H		Bn	F: 378
266	21	H		Bn	F: 351

【0074】

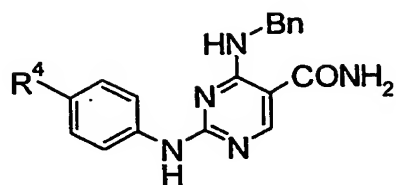
【表 26】



Cmpd	-Y-B	Cmpd	-Y-B	Cmpd	-Y-B
1		12		23	
2		13		24	
3		14		25	
4		15		26	
5		16		27	
6		17		28	
7		18		29	
8		19		30	
9		20		31	
10		21		32	
11		22		33	

【0075】

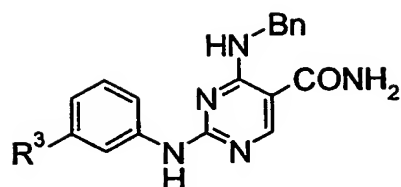
【表 27】



Cmpd	R <sup>4</sup>	Cmpd	R <sup>4</sup>	Cmpd	R <sup>4</sup>
34		47		60	
35		48		61	
36		49		62	
37		50		63	
38		51		64	
39		52		65	
40		53		66	
41		54		67	
42		55		68	
43		56		69	
44		57		70	
45		58		71	
46		59		72	

【0076】

【表28】



Cmpd	R <sup>3</sup>	Cmpd	R <sup>3</sup>	Cmpd	R <sup>3</sup>
73		75		77	
74		76		78	

【0077】

【表29】

		Cmpd		Cmpd	
		79		80	

【0078】

【表30】

		Cmpd	B
		81	2-F-Ph
		82	2,5-F <sub>2</sub> -Ph
		83	3,5-F <sub>2</sub> -Ph
		84	2,6-F <sub>2</sub> -Ph

【0079】

【配列表フリーテキスト】

以下の配列表の数字見出し<223>には、「Artificial Sequence」の説明を記載する。具体的には、配列表の配列番号1及び2の配列で表される各塩基配列は、人工的に合成したエンハンサー配列である。また、配列表の配列番号3及び4の配列で表される各塩基配列は、人工的に合成したTATA box配列である。

【 0 0 8 0 】

【配列表】

<110> Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Diaminopyrimidinecarboxamide Derivatives

<130> 3152

<160> 4

<210> 1

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: enhancer

<400> 1

tcgagcgctg ttgctcaatc gacttcccaa gaacagagct gttgctcaat cgacttccca 60  
agaacagaga a 71

<210> 2

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: enhancer

<400> 2

gatcttctct gttcttggga agtcgattga gcaacagctc tgttcttggg aagtcgattg 60  
agcaacagcg c 71

<210> 3

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: TATA box

<400> 3

gatctggggg gctataaaaag ggggta

26

<210> 4

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: TATA box

<400> 4

agcttaccck cttttatagc ccccca

26



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 S T A T 6 が関与する呼吸器疾患、殊に喘息や慢性閉塞性肺疾患等の予防・治療に用いることができる化合物を提供すること。

【解決手段】 2 位に、特定の置換基で置換されていてもよいアリールアミノ又はアリールエチルアミノ基、4 位に置換アミノ基、5 位に置換されていてもよいカルバモイル基をそれぞれ有するピリミジン誘導体又はその塩が、S T A T 6 の関与する転写の過程を強力に阻害することを知見し、医薬上有用であることを見出した。

【選択図】 なし

特願 2002-190959

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000006677]

1. 変更年月日 1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

氏 名

山之内製薬株式会社